ÜBER DEN BEGINN DER H_2-ABATMUNG BEI GESUNDEN NEUGEBORENEN, DIE H_2-ABATMUNG DARMGESUNDER SÄUGLINGE UND DEN LACTOSE-H_2-ATEMTEST IN DER DIAGNOSTIK DER INTESTINALEN KOHLENHYDRAT-MALABSORPTION DES KINDES

HADMUTHE BERGMANN

1984

Diss
München

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

ÜBER DEN BEGINN DER H_2-ABATMUNG BEI GESUNDEN NEUGEBORENEN, DIE H_2-ABATMUNG DARMGESUNDER SÄUGLINGE UND DEN LACTOSE-H_2-ATEMTEST IN DER DIAGNOSTIK DER INTESTINALEN KOHLEHYDRAT-MALABSORPTION DES KINDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hadmuthe Bergmann

aus Pittsburgh

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. H.K. Harms
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Loeschke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	8.11.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	WASSERSTOFF (H_2) IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS	4
2.1.	Vorkommen und Entstehung	4
3.	AUFGABENSTELLUNG	8
3.1.	H_2-Abatmung bei gesunden Neugeborenen	8
3.2.	H_2-Tagesprofile	8
3.3.	H_2-Atemteste bei Kindern mit und ohne gastrointestinale Störungen	9
4.	METHODEN	10
4.1.	Nachweis von Wasserstoff (H_2)	10
4.2.	Sammelsystem für die Ausatmungsluft	12
4.3.	Sammelmethoden	13
4.3.1.	Sonde im vorderen Nasengang	14
4.3.2.	Nasopharyngeale Sonde	15
4.3.3.	End-exspiratorische Atemproben	15
5.	UNTERSUCHUNGSGRUPPEN, ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER GRUPPENERGEBNISSE	16
5.1.	Gesunde Neugeborene	16
5.1.1.	Beginn der H_2-Abatmung bei Neugeborenen	17
5.1.2.	Diskussion der H_2-Abatmung bei Neugeborenen	17
5.2.	H_2-Tagesprofile	20
5.2.1.	Ergebnisse der H_2-Tagesprofile	21
5.2.2.	Diskussion der H_2-Tagesprofile	22
5.3.	Lactose-H_2-Atemteste	24
5.3.1.	Ergebnisse der Lactose-H_2-Atemteste	26
5.3.2.	Diskussion der Lactose-H_2-Atemteste	28

6. ZUSAMMENFASSENDE SCHLUSSBETRACHTUNGEN ZUR METHODIK DER H_2-BESTIMMUNG, DER H_2-ABATMUNG BEI NEUGEBORENEN UND SÄUGLINGEN UND DER LACTOSE-H_2-ATEMTESTE 35

7. ZUSAMMENFASSUNG 38

8. LITERATUR 40

1. EINLEITUNG

In den vergangenen 25 Jahren konnte das wissenschaftliche Verständnis für die Physiologie der Kohlehydratverdauung und -absorption im Menschen über Perfusionsstudien und biochemische Untersuchungen der biopsierten Dünndarmschleimhaut erheblich erweitert werden. (1) Die im Bürstensaum der Dünndarmepithelien vorkommenden Disaccharidasen spalten die Disaccharide Laktose, Saccharose, Maltose und Isomaltose in ihre monomeren Bestandteile auf, ehe diese über verschiedene energieabhängige Transportmechanismen in den Blutkreislauf gelangen. Die Stärke wird zunächst von der Speichel- und Pankreasamylase in kleinere Bruchstücke, Maltose und Isomaltose, aufgespalten, ehe diese durch die entsprechenden Enzyme des Bürstensaums in die absorbierbare Glucose überführt werden können.

Die Kohlehydrat-Absorption kann primär, wie beim genetisch bedingten, adulten Laktasemangel oder dem kongenitalen Saccharase-Isomaltase-Mangel gestört sein oder sekundär, im Rahmen einer Grundkrankheit, z. B. einer Virusenteritis oder einer Cöliakie. Dabei führt die Malabsorption der Mono- und Disaccharide über einen osmotisch bedingten Wasser- und Elektrolyteinstrom in das Darmlumen sowie über die fermentative Spaltung der Zucker durch die Bakterienflora im Dickdarm in Milchsäure und andere kurzkettige Säuren, CO_2, H_2 und H_2O, zu sauren Gärungsdiarrhoen, Flatulenz und Bauchschmerzen.

Die klinische Symptomatik der mangelhaften Kohlehydrat-Absorption ist sehr variabel und hängt sowohl von der Gesamtabsorptionskapazität des Dünndarms, der zugeführten Kohlehydratmenge, als auch dem Ausmaß der fermentativen Vorgänge im Dickdarm ab. Es wird daher gern zwischen einer Kohlehydrat-Intoleranz, bei der das oben beschriebene ausgeprägte klinische Bild mit wässrigen Durchfällen besteht, und einer Kohlehydrat-Malabsorption ohne Intoleranz unterschieden, bei der mehr subklinische Zeichen wie Flatulenz und Bauchschmerzen ohne Durchfälle auftreten oder nur aufgrund eines pathologisch ausfallenden Testes ein Hinweis für eine gestörte Kohlehydrat-Absorption gefunden wird. Es liegt nahe, daß der Übergang von Kohlehydrat-Intoleranz in eine Kohlehydrat-Malabsorption fließend ist.

In dem Bestreben, einen hierzu parallel verlaufenden Labortest zu finden, sind in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Erfolge erzielt worden. Ein Vergleich zwischen dem klinischen Bild, oralen Belastungstesten mit Blutglukosebestimmung und Nachweis reduzierender Substanzen im Stuhl und der Morphologie und Disaccharidasenaktivitäten von biopsiertem Dünndarmgewebe ließ keine Übereinstimmung der Ergebnisse erkennen (47). Diese Situation spiegelt sich auch in der Befürwortung immer neuer Untersuchungsmethoden zum Nachweis einer Kohlehydrat-Absorptionsstörung wieder. Die Palette möglicher Teste zeigt die folgende Übersicht:

1. Nachweis von Milchsäure und reduzierenden Substanzen im Stuhl; pH-Erniedrigung (1)
2. Plasmaglukose (venös und kapillär) nach oraler Kohlehydratbelastung (68)
3. Plasmagalaktose (mit oder ohne Äthanol) nach oraler Laktosebelastung (51)
4. 14 CO_2- und 13 CO_2- Atemteste nach Gabe von 14 C- oder 13 C-markierten Kohlehydraten (90)
5. Laktose-Barium-Test (1)
6. Biochemische Disaccharidasenbestimmung im biopsierten Dünndarmgewebe (25)

Aufgrund der vielschichtigen sekundären Veränderungen der unverdauten Kohlehydrate im Dickdarm war eine echte Bilanz wie bei dem Nachweis einer Fett-Malabsorption mit Hilfe der quantitativen Stuhlfettbestimmung nicht möglich. Milchsäurenachweis, pH-Minderung und positive Reduktionsproben im Stuhl vermitteln lediglich qualitative Hinweise (1).

Da man erkannte, daß der im Dickdarm vorkommende Wasserstoff (H_2) aus den nicht absorbierten Kohlehydraten abgespalten wird und nach teilweiser Absorption in die Ausatmungsluft gelangt, bemühte man sich um die diagnostische Anwendung dieser Entdeckung (21,60). Nachdem Newcomer et al. (80) diese Methode erstmals in der Diagnostik des adulten Laktasemangels erprobten und bei dieser genetischen Störung den Laktose-H_2-Atemtest dem biochemischen Nachweis verminderter Laktaseaktivitäten in der biopsierten Dünndarmmukosa gleichsetzten, lag es nahe, diesen nicht-invasiven Test auch in der Diagnostik der kindlichen Kohlehydrat-Absorptionsstörungen einzuführen.

2. WASSERSTOFF IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS

2.1 Vorkommen und Entstehung

1814 konnte Magandie (67) erstmals im Magen-Darm-Trakt von vier jungen Männern, deren Leichen ihm kurz nach deren Hinrichtung übergeben wurden, auch Wasserstoff (H_2), neben Sauerstoff, Stickstoff, Kohlendioxid und Schwefelwasserstoff, nachweisen. Zudem fiel auf, daß sich im Dickdarm wesentlich mehr Gas als in den oberen Darmabschnitten angesammelt hatte.

Eineinhalb Jahrhunderte später, im Jahre 1968, konnten Levitt et al. (56,61) durch aufwendige Perfusionsstudien in vivo an gesunden Erwachsenen die Mengen und Akkumulationsraten der 5 wichtigsten Darmgase, Stickstoff, Kohlendioxid, Wasserstoff, Sauerstoff und Methan, messen. Dabei wurde H_2 meist als zweitgrößte Menge mit 0,06 - 29 ml gefunden (56).

Der im Dickdarm vorkommende, nicht wie Stickstoff zum größten Teil aus der Außenluft stammende Wasserstoff wird von der dort lebenden Bakterienflora gebildet. Für diese Tatsache sprechen folgende Beobachtungen:

1. Ratten, die keimfrei und in geschlossenen Systemen gehalten wurden, schieden keinen Wasserstoff aus, wohl aber nach deren Kontamination mit Darmbakterien (58,61,63).

2. Wasserstoff (H_2) kommt bei Säugetieren als Intermediärprodukt des Stoffwechsels nicht vor und kann daher auch nicht aus dem Organismus stammen (46).

Aus in vitro Untersuchungen ging hervor, daß 90 % der H_2-produzierenden Flora Anaerobier sind.

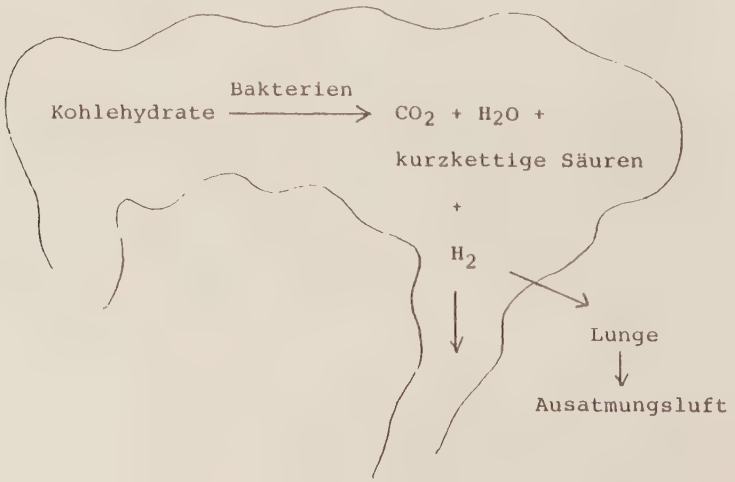
Um den Nachweis zu erbringen, daß die Menge der intestinalen Gasproduktion je nach Substrat, quantitativ und qualitativ, sehr unterschiedlich sein kann, inkubierten Calloway et al. (19) unter anderem Darminhalt aus dem Colon von Anus-praeter-Patienten. Sie versetzten verschiedene Proben mit Aminosäuren, Kohlehydraten, Suspensionen aus fettfreier Trockenmilch und Bohnen. Gasmengen von 2-3 ml aus Proben ohne Zusatz (was wahrscheinlich auf die noch vorhandenen Nahrungsbestandteile zurückzuführen war) bis zu maximal 34 ml/Tag nach Zusatz von Kohlehydraten wurden gemessen. Je nach Substratgruppe verschoben sich die prozentualen Anteile der Gaskomponenten; bei Zusatz von Aminosäuren wurden überwiegend Methan mit 23-43 % (Wasserstoff 2-9%), bei Zusatz von Kohlehydraten überwiegend Wasserstoff mit 24-42 % (Methan 5-13%) freigesetzt.

Um neben Ort und Menge auch die Substratabhängigkeit der Gasproduktion im menschlichen Gastrointestinaltrakt ausfindig zu machen, unternahmen Levitt et al. (59,57) weitere in vivo-Experimente. Die Wasserstoff-Produktionsraten waren, entsprechend der normalen bakteriellen Besiedelung, im Dickdarm um 99,5 % höher als im Dünndarm. Nach einer

Fastendauer von 24 Stunden konnten H_2-Werte von 0,05 bzw. 0,001 ml/min gemessen werden. Die anschließende Instillation einer 10 %igen Laktoselösung bewirkte im Dickdarm eine deutliche Steigerung der H_2-Produktion auf durchschnittlich 1,6 ml/min (maximal 4,6 ml/min), im Dünndarm allerdings nur auf 0,003 ml H_2/min (maximal 0,0042 ml/min).

1960 gelang es Nielson et al. (84) mit einer empfindlichen gaschromatischen Analysentechnik erstmals Wasserstoff (H_2) und Methan (CH_4) in der Ausatmungsluft festzustellen. Ihnen fiel auf, daß die Versuchspersonen nach einer bohnenreichen Mahlzeit besonders viel H_2 abatmeten.

Folgendes Schema soll die Herkunft des Wasserstoffs in der Ausatmungsluft nochmals verdeutlichen:



Einige Jahre später übernahmen Calloway et al. (19) die Methode und untersuchten den H_2- und CH_4-Gehalt der Ausatmungsluft nach dem Genuß weiterer blähender Nahrungsmittel. Aus ihren Untersuchungen ist zu entnehmen, daß 3-4 Stunden nach einer entsprechenden Testmahlzeit die H_2-Konzentration in der Abatmungsluft rasch anstieg und Maximalwerte bis zu 52 ppm (parts per million) nach 5-7 Stunden registriert wurden. Um den Zeitpunkt der höchsten H_2-Werte bemerkten die Versuchspersonen auch oft Blähungen.

Während der Forschungsarbeiten unter Levitt et al. (59,57) wurde neben der quantitativen und qualitativen Analyse der Darmgase auch eine Korrelation zur H_2-Konzentration in der Ausatmungsluft gefunden. Die gesamte H_2-Produktion berechneten sie aus der Summe der intestinalen H_2-Produktion, die durch die Perfusionstechnik ermittelt wurde, plus des Wasserstoffs in der Exspirationsluft Nach intraluminaler Laktoseinstillation konnte ein ungefähr paralleles Ansteigen der H_2-Werte sowohl im Dickdarm als auch in der Ausatmungsluft beobachtet werden. Die pulmonalen und intestinalen H_2-Werte zeigen eine gute Korrelation von $r = 0,90$; die durchschnittliche Ausscheidung über die Lunge betrug ca. 21 % der gesamten H_2-Produktion mit einem Bereich von 14-45 %.

3. AUFGABENSTELLUNG

Mit dieser Arbeit wurden verschiedene Ziele verfolgt. Erstens war von Interesse, ab welchem Zeitpunkt gesunde Neugeborene Wasserstoff abatmen, um damit indirekt etwas über die Besiedelung des Darmes mit Keimen aussagen zu können, zweitens interessierte die Wasserstoffabatmung darmgesunder Säuglinge unter altersentsprechender Ernährung, da hierüber wenig bekannt war, und drittens, welche Ergebnisse H_2-Atemteste bei Kindern mit und ohne gastrointestinale Störungen erbringen.

3.1. H_2-Abatmung bei gesunden Neugeborenen

Ein Neugeborenes wird normalerweise mit einem sterilen Darm geboren und dürfte daher aus der aufgenommenen Nahrung bzw. in das Colon gelangende nicht absorbierte Kohlehydrate noch keinen H_2 freisetzen können, d. h. es dürfte auch kein H_2 in der Ausatmungsluft erscheinen. Das erste Auftreten von H_2 in der abgeatmeten Luft würde daher indirekt den Beginn der bakteriellen Darmbesiedelung anzeigen können. Weiterhin waren wir an der H_2-Konzentration in der Ausatmungsluft bei gesunden Neugeborenen unter normalen Ernährungsbedingungen interessiert.

3.2. H_2-Tagesprofile

Da von mehreren Autoren (31,64,75,92,95) tageszeitliche und nahrungsabhängige Schwankungen in der H_2-Produktion beobachtet wurden, sollten H_2-Verlaufskurven bei gesunden und darmkranken Kindern während eines Tages erstellt werden, wobei die allgemeine Höhe der H_2-Produktion von Interesse war. Darüberhinaus

fragten wir uns, ob aufgrund des Nachweises eines erhöhten Tagesprofiles bei darmkranken Kindern auf einen Kohlehydratbelastungstest verzichtet werden könnte.

3.3. H_2-Atemteste bei Kindern mit und ohne gastrointestinale Störungen

Eine erhöhte H_2-Abatmung unter Testbedingungen kann als Ausdruck einer intestinalen Störung bei verschiedenen Krankheiten beobachtet werden:

primärer Lactasemangel (5,21,22,82)
Saccharase-Isomaltase-Mangel (30,37,72,86)
sekundärer Disaccharidasenmangel (4,29,50,66,69)
Glucose-Galaktose-Malabsorption (34,37,95)
bakterielle Dünndarmbesiedelung (13,56,59,66,71)

Darüberhinaus kann man mit dem H_2-Atemtest unter Verwendung eines nicht absorbierbaren Kohlehydrates wie Lactulose die Dünndarmpassagezeit bestimmen (14,70,94).

Für unsere Untersuchungen bei Kindern mit und ohne gastrointestinale Störungen verwendeten wir Laktose als Testsubstrat, da die Laktase unter den Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut das Enzym mit der geringsten Aktivität ist und ein sekundärer Laktasemangel die häufigste Ursache einer Störung darstellt.

Die unter einer Lactosebelastung resultierende H_2-Abatmung wurde mit den gastrointestinalen Symptomen,der Dünndarmmorphologie und Disaccharidasenaktivitäten verglichen.

4. METHODEN

4.1. Nachweis von Wasserstoff (H_2)

Für die H_2-Analyse der Ausatmungsluft verwendeten wir den eigens zu diesem Zweck umgebauten Gaschromatographen GC-M der Firma Beckman, München, dem ein spezieller Mikro-Wärmeleitfähigkeitsdetektor eingesetzt worden war. Die Kolonnen (1,5 und 1,8 m lang, 1/4" Durchmesser, Material V2A) wurden mit Molekularsieben (5A, mesh 60/80) gefüllt. Schweiß-Argon, das den Anforderungen an Reinheit genügte, durchströmte als Trägergas Kolonnen und Detektor mit einem Druck von 1,8 kp/cm^2 und einer Durchflußgeschwindigkeit von 50 ml/min. Die Arbeitstemperaturen für Kolonnen (Isotherm) und Detektor lagen bei 70^{o} C, der Detektorstrom betrug 200 mA. Mit einer 5 ml-Probenschleife konnte auf diese Weise eine hohe Empfindlichkeit mit einer Nachweisgrenze bis 1 ppm (parts per million) erreicht werden.

Für einen Analysengang benötigt man ca. 20 ml Ausatmungsluft. Die gleichmäßige Durchströmung dieser Probenluft durch den Apparat wurde über einen am Ausgang der Probenschleife

angebrachten Schlauch, dessen Ende in einem Glas Wasser lag, kontrolliert. Vor jedem Untersuchungstag wurde der Trägergasdurchfluß mit einem Seifenblasen-Strömungsmesser überprüft. Nach Beendigung der Analysen wurde weiterhin ein geringer Strömungsfluß erhalten, um eventuelle Ablagerungen am Detektor - soweit möglich - zu verhindern.

Der angeschlossene 10"-Schreiber (Beckman, München) arbeitete mit einem Vorschub von 1 inch/min. Auf dem Papier waren die "peaks" von 3 Gasen, nämlich H_2, O_2 und N_2 - in dieser Reihenfolge - zu sehen (siehe Abbildung 1).

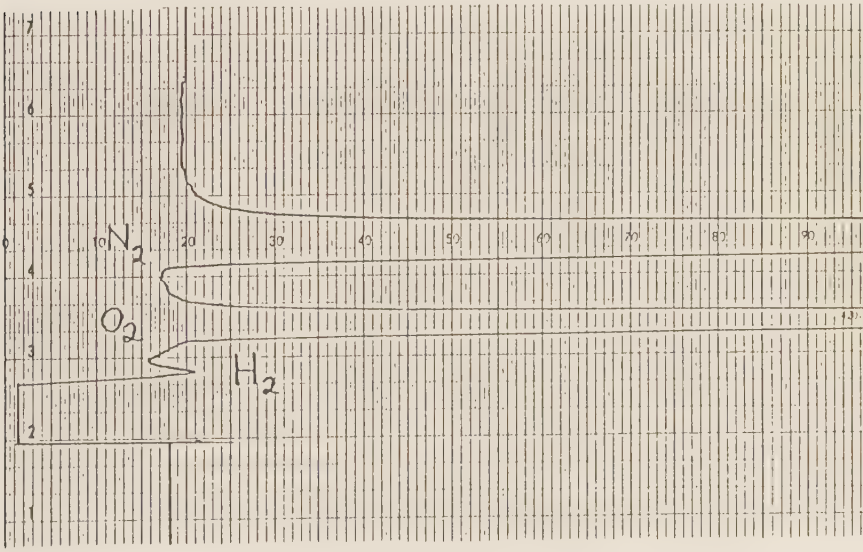


Abbildung 1

Das Eichgas bestand aus einer Mischung von 100 ppm H_2 und Argon, wobei Soll- und Istwert übereinstimmten. Regelmäßig wurden die Peakhöhen überprüft; sie betrugen 116 Skalenteile.

4.2. Sammelsystem für die Ausatmungsluft

Aus den gewöhnlichen Beständen einer pädiatrischen Station wurden die für die Sammelsysteme benötigten Materialien zusammengestellt. Wir verwendeten 50 ml-Perfusorspritzen, an die jeweils ein 3-Wegehahn geschraubt wurde. Das Verbindungsteil ist, zur Vermeidung von Gasverlusten, mit Teflonband umwickelt worden. Da bei der Abnahme von Atemluft zum Teil sukzessiv kleine Portionen (1-2 ml) in kurzen Abständen, d. h. im Atemrhythmus, zu sammeln waren (siehe Sammelmethoden), wurden die Kolben der Spritzen zur besseren Gleitfähigkeit mit Silikon-Spray eingesprüht.

Die Überprüfung der Dichte dieser Sammelsysteme wurde mit oben genanntem Eichgas durchgeführt. Die Messungen zeigten, daß auch nach 6 Stunden gleiche Peakhöhen wie in den Ausgangsproben auftraten. Nach 20 Stunden konnte jedoch ein Peakhöhenverlust von 5,2 %, nach 40 und 48 Stunden bis zu knapp 7 % verzeichnet werden (siehe Tabelle I):

Stunden	Skalenteile					$\bar{x}_{Skt}$	Verlust %
0	116	116	116	116	118	116	0.0
1	116	116	116	116	118	116	0.0
2	116	116	116	116	116	116	0.0
3	116	116	116	116	116	116	0.0
4	116	116	116	116	116	116	0.0
5	116	116	116	116	116	116	0.0
6	114	116	116	116	116	116	0.0
7	114	114	116	116	116	115	0.9
8	114	114	116	116	116	115	0.9
20	108	110	110	112	112	110	5.2
40	106	106	108	108	110	108	6.9
48	106	106	108	108	110	108	6.9

Tabelle I
Dichtemessungen des Sammelsystems mit Eichgas (100 ppm H_2, Rest Argon)

4.3. Sammelmethoden

Je nach Alter der zu untersuchenden Personen und auch der Fähigkeit zur Kooperation wandten wir drei verschiedene Sammelmethoden für die Ausatmungsluft an:

4.3.1. Sonde im vorderen Nasengang

Für die 50 Neugeborenen wurde das Sammelsystem mit einer Magensonde (Charriere 8), deren Endstück wegen der seitlichen Öffnungen abgeschnitten wurde, verbunden. Da die Kinder sehr ruhig waren, meist schliefen und nur durch die Nase atmeten, wurde das Katheterende ca. 1/2 cm in den Nasengang gehalten und die Expirationsluft unter Beachtung des Atemrhythmus in je 1-2 ml Portionen sukzessive in die Spritze aufgezogen (insgesamt 20-40 ml). Während des Aufziehens der Atemluft wurde auf das Beschlagen des Plastikkatheters durch die Feuchtigkeit der Atemluft geachtet (Abbildung 2).

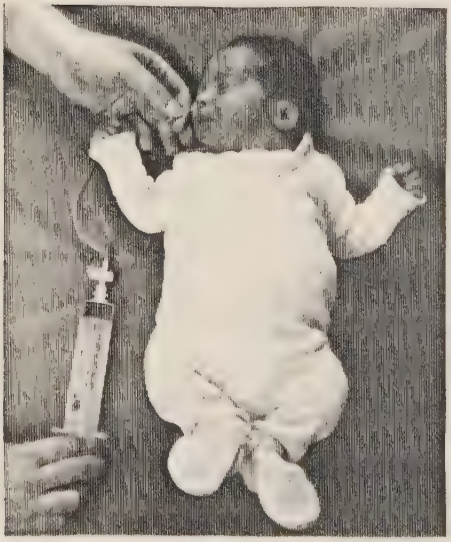


Abbildung 2

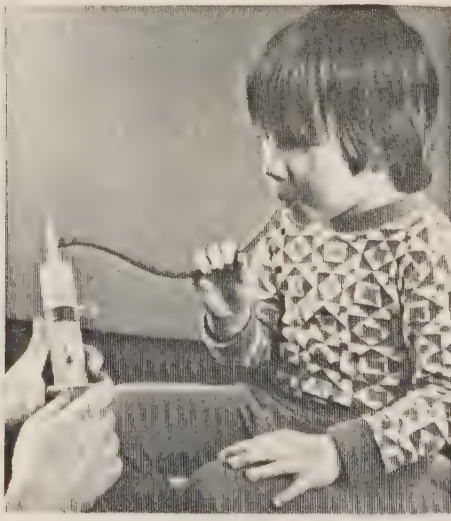


Abbildung 3

Bei vier älteren Kindern des Patientenkollektivs wurde ebenfalls diese Methode der Atemluftsammlung angewendet.

4.3.2. Nasopharyngeale Sonde

Bei 21 Patienten wurde die von Maffei et al. (65) beschriebene Methode angewendet. Diese sah folgendermaßen aus, daß den Kindern eine weiche Absaugsonde (Ch.8,10) über die Nase in den Oropharynx gelegt, mit Pflastern an Nase und Wange befestigt und bis zum Ende des Untersuchungsgangs belassen wurde. Für jede Probennahme wurde die Sonde mit der Spritze über den 3-Wegehahn verbunden und - wenn die Kinder ruhig waren - die Expirationsluft im Atemrhythmus wie oben gesammelt, d. h. in 2-5 ml Portionen und insgesamt eine Menge von 20 - 40 ml.

4.3.3. End-Exspiratorische Atemproben

Bei 48 Patienten, das heißt bei allen kooperationsfähigen Kindern und Erwachsenen, war die Aktivität des Patienten für das Sammeln der Exspirationsluft erforderlich. Die Patienten wurden angehalten, nach einer guten Inspiration fast vollständig auszuatmen und mit dem letzten Anteil die Spritze über einen ca. 30 cm langen Gummischlauch mit einem Durchmesser von 8 mm zu füllen. Diese end-exspiratorischen Atemproben waren von dem Verfahren, das Metz et al. (71) mit dem modifizierten"Haldane-Priestley-Tubus" anwandten, abgeleitet (siehe Abbildung 3).

5. UNTERSUCHUNGSGRUPPEN, ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER GRUPPENERGEBNISSE

5.1. Gesunde Neugeborene

Bei 50 Neugeborenen im Alter von 2 - 30 Stunden, die auf der Neugeborenenstation der II. Frauenklinik der Universität München lagen, wurden Atemproben zur Bestimmung des H_2-Gehaltes gesammelt. Die Kinder waren gesund, hatten gute Apgar-Scores (9-10 nach 5 min), keine pulmonalen oder gastroenterologischen Auffälligkeiten und ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3350 g (2260 - 4650 g).

3-6 Stunden nach der Geburt erhielten die Neugeborenen ihre erste Mahlzeit, meist Muttermilch, in einigen Fällen Fenchelteе oder Dextro Neonat R (wenn "small for date" oder "large for date"). Danach wurden sie im 4-Stundenrhythmus gestillt und selten bei Bedarf Humana I (eine adaptierte Milch) zugefüttert.

Von den 50 Kindern wurden insgesamt 258 Atemproben (2-14 pro Kind) abgenommen und dies soweit möglich tagsüber in 60-minütigen Abständen in der oben beschriebenen Weise. Meist waren längere kontinuierliche Untersuchungen mit Rücksicht auf die Mütter und Krankenschwestern nicht möglich, da die Kinder zum Teil lange während der Mahlzeiten oder bald nach der Geburt ganz in das Zimmer der Mutter verlegt wurden ("Rooming-In"). Während der Probennahme von Exspirationsluft wurde beobachtet, ob die Kinder schliefen oder wach waren und der Zeitpunkt der Nahrungszufuhr festgehalten.

5.1.1. Beginn der H_2-Abatmung bei Neugeborenen

Die Abbildung 4 zeigt, daß innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Geburt in keiner der 104 Atemproben von 20 Neugeborenen Wasserstoff nachweisbar war. In der 11. Lebensstunde konnte das erste Mal bei einem Kind H_2 in der Ausatmungsluft nachgewiesen werden und ab der 21. Lebensstunde fortlaufend in immer mehr Atemproben bis zu 60 % der Neugeborenen in der 30. Lebensstunde.

Der Bereich der gemessenen H_2-Konzentrationen in der Ausatmungsluft lag zwischen 0 und 65 ppm.

Die Abbildung 5 verdeutlicht die großen Schwankungsbereiche der H_2-Werte über mehrere Stunden am Beispiel von Verlaufsstudien an drei Neugeborenen. Während zwei Kurven eine relativ geringe Streuung aufwiesen, änderte sich die dritte sprunghaft innerhalb kürzester Zeit (wechselnde Werte zwischen 20, 65 und 0 ppm). Es fiel unter anderem auf, daß auch nach Einsetzen der Wasserstoffproduktion und Wasserstoffabatmung immer wieder Atemproben ohne H_2 vorkamen.

5.1.2. Diskussion der H_2-Abatmung bei gesunden Neugeborenen

Wie schon eingangs dargelegt, ist Wasserstoff (H_2) kein Intermediärprodukt des menschlichen Stoffwechsels. Der in der Ausatmungsluft erscheinende Wasserstoff wird von Darmbakterien aus Kohlehydraten freigesetzt. Der Zeitpunkt des

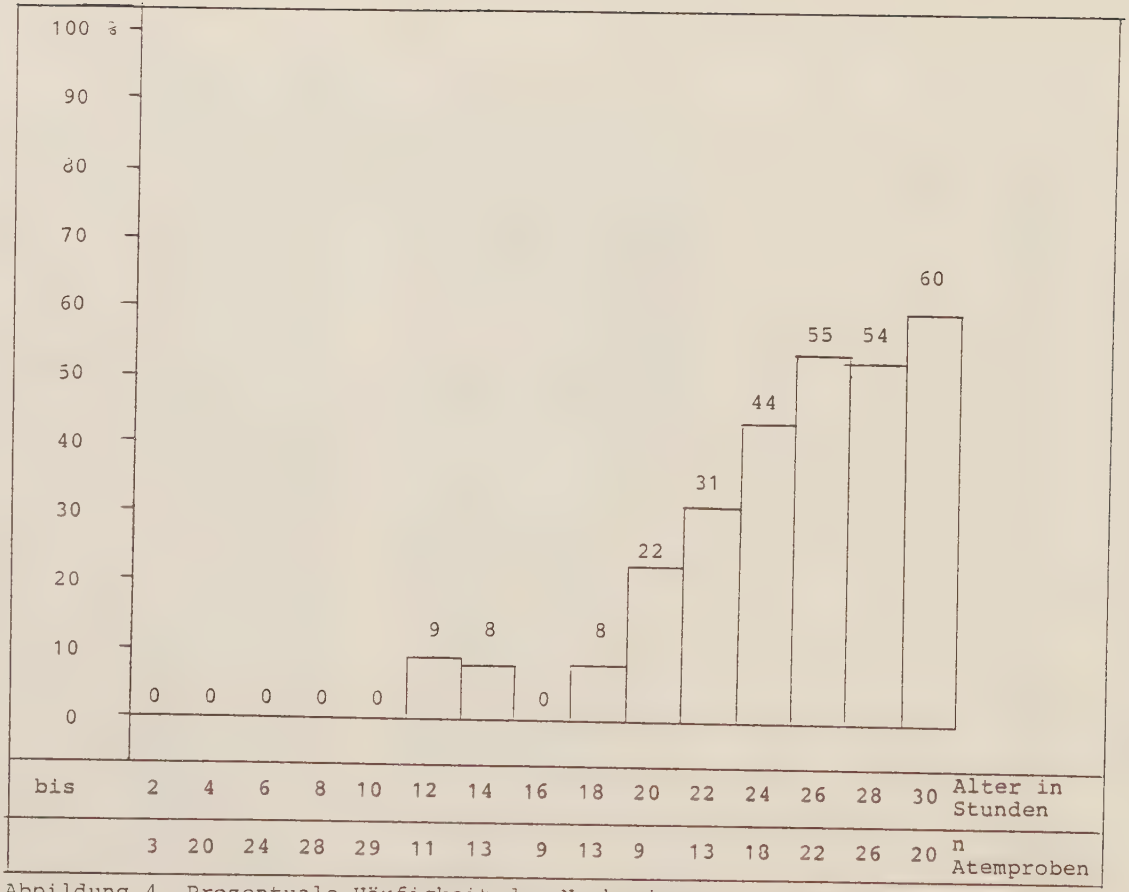


Abbildung 4 Prozentuale Häufigkeit des Nachweises von H_2 bei 50 gesunden Neugeborenen in Beziehung zum Alter bei Abnahme (2-30 Std.)

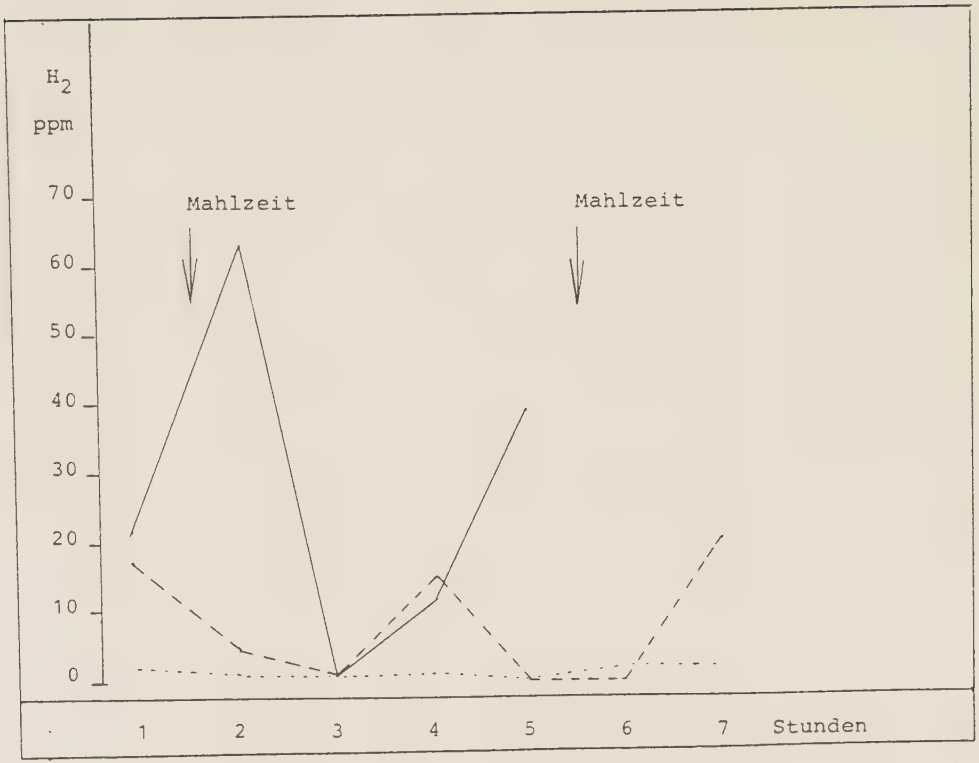


Abbildung 5 H_2-Kurven von 3 Neugeborenen (Altersbereich 19-30 Std.)

Auftretens von H_2 in der Ausatmungsluft müßte daher auch den Zeitpunkt der bakteriellen Kolonisation des Neugeborenendarmes anzeigen, vorausgesetzt das Substrat kommt mit den Bakterien in Kontakt und wurde nicht schon während der Darmpassage vollständig verdaut.

Bezüglich des Beginns der H_2-Produktion bei Neugeborenen gibt es nur eine Arbeit, ein Abstrakt von Engel et al. (33), wo die H_2-Akkumulationsraten bei 23 Neugeborenen, die 2-5 Stunden in einem geschlossenen respiratorischen System lagen, gemessen wurden. Über den Zeitpunkt werden nur ungenaue Angaben gemacht, insofern als vor der ersten Nahrungsaufnahme kein H_2 ausgeschieden wurde. 3 Stunden nach der ersten Milchfütterung atmeten einige Neugeborene H_2 ab und bei all denjenigen, die 24 Stunden nach der Geburt untersucht wurden, konnten Akkumulationsraten von durchschnittlich 1,3 cm^3 H_2/kg pro Stunde festgestellt werden.

Wie aus der Abbildung 4 hervorgeht, konnten wir in den ersten 10 Lebensstunden trotz begonnener Milchfütterung in keiner der 104 Atemproben von 20 Neugeborenen H_2 nachweisen. Ab der 11. Lebensstunde war in immer mehr Atemproben H_2 meßbar, jedoch konnten wir auch nach 24 Stunden - im Gegensatz zu Engel et al - nur in 44 % der Atemproben H_2 entdecken. Die Messung der H_2-Konzentration im Inkubator , wie Engel und Mitarbeiter sie durchführten, bietet allerdings gegenüber unserer Methode den Vorteil der kontinuierlichen Erfassung der H_2-Produktionsrate, da diese wie wir zeigen konnten im Tagesablauf außerordentlich schwanken kann. 60 % der von uns untersuchten Neugeborenen im Alter von 30 Stunden atmeten Wasserstoff ab. Bei insgesamt 10 Neugeborenen (20 %) konnten wir in keiner Atemprobe Wasserstoff nachweisen. Es muß

dahingestellt bleiben, ob diese Neugeborenen kein Substrat für eine Wasserstoffbildung, d. h. keine Lactose im Dickdarm hatten oder ihre Mikroflora zur Wasserstoffabspaltung nicht in der Lage war (sog."Non-H_2-Producer", s. später). Weiterhin ist es möglich, daß diese Neugeborenen zum späteren Zeitpunkt Wasserstoff produzieren. Dieser Frage konnte jedoch nicht weiter nachgegangen werden.

Am ersten Lebenstag erhält das Neugeborene nur sehr wenig Nahrung; die durchschnittliche Tagesmilchmenge von 50 ml enthält nur 3,5 g Laktose, d. h. durchschnittlich 1 g Laktose pro kg Körpergewicht. So kann es sein, daß trotz bakterieller Besiedelung des Dickdarms noch zu wenig Kohlehydratsubstrat am ersten Tag in den Darm kam.Da aber kein einziges Neugeborenes vor der 11. Lebensstunde Wasserstoff in der Ausatmungsluft aufwies, darf aus den Untersuchungen angenommen werden, daß dieser Zeitpunkt als der mögliche Beginn der bakteriellen Dickdarmbesiedelung des gesunden Neugeborenen angesehen werden kann und von dem an eine Wasserstoff-Freisetzung aus Kohlehydraten möglich ist. Eine wichtige Ergänzung hierzu würden in-vitro-Untersuchungen an Stuhlproben darstellen, wo direkt der Zeitpunkt des Auftretens einer H_2-produzierenden Mikroflora nach der Geburt nachgewiesen werden könnte.

5.2. H_2-Tagesprofile

Da bei einigen Patienten aufgefallen war, daß unerwartet hohe H_2-Werte vor dem Beginn eines H_2-Atemtestes festgestellt werden konnten, ohne daß sich im Rahmen weiterer diagnostischer Maßnahmen und Beobachtungen des klinischen Zustandes der Verdacht einer Kohlehydrat-Malabsorption bestätigen konnte, führten wir bei 8 Patienten während des stationären Aufenthaltes an einem Tag unter Normalkost oder Diät mehrere Atemgasanalysen zur Bestimmung der H_2-Konzentration durch.

Es handelte sich um Säuglinge im Alter von 1 Monat bis zu 1 Jahr, die entweder darmgesund waren (3 Säuglinge), eine Kuhmilchproteinintoleranz hatten (3 Säuglinge) oder Durchfälle unklarer Genese bei mäßig reduziertem Allgemeinzustand aufwiesen.

Vom Morgen an wurden Atemproben zur Bestimmung der H_2-Konzentration in 60-minütigen Abständen gesammelt und die Sammelperioden endeten zwischen 13.oo und 19.oo Uhr. Bei einem Patienten konnten die Atemproben nur mit zwei größeren Pausen erhalten werden. Allen Patienten wurde eine nasopharyngeale Sonde gelegt. Die drei darmgesunden Säuglinge erhielten eine altersgerechte Normalkost, die übrigen eine laktose- und fettreduzierte sog. Heilnahrung.

5.2.1. Ergebnisse der H_2-Tagesprofile

In den Abbildungen 6 - 8 sind die Tagesprofile der 8 Patienten dargestellt.

Die Abbildung 6 zeigt die H_2-Tagesprofile der drei darmgesunden Säuglinge im Alter von 1-4 Monaten. Die stündlich gemessenen H_2-Konzentrationen in den Atemproben lagen bei A.S. zwischen 25-67 ppm, bei S.M. zwischen 0-17 ppm und bei S.H. zwischen 4-28 ppm; sie lagen damit in Bereichen, die unter Belastungsbedingungen als pathologisch gelten. Bei S.M. und S.H. stiegen die H_2-Konzentrationen nach der Vormittagsmahlzeit von 0 bzw. 10 ppm auf 12 und 11 bzw. 17 und 28 ppm an, bei A.S. fielen sie von 58 auf 25 ppm und stiegen anschließend wieder auf 38 und 53 ppm H_2 an.

In der Abbildung 7 sind die H_2-Tagesprofile von drei Säuglingen im Alter von 2-7 Monaten dargestellt, bei denen die Dünndarmschleimhaut morphologisch verändert war und einen Disaccharidasenmangel zeigte und bei denen der Verdacht einer Kuhmilchproteinintoleranz bestand. Diese Patienten erhielten eine praktisch lactosefreie Heilnahrung, Tee und Frühkarotten, und in einem Fall Muttermilch (A.Z.).

Die H_2-Konzentrationen in der Ausatmungsluft waren zum Teil noch höher als bei den darmgesunden Säuglingen. Bei S.S. lagen sie zwischen 9-113 ppm, bei P.B. zwischen 2-43 ppm und bei A.Z. zwischen 0-18 ppm H_2. Nach den Mahlzeiten war auch bei diesen Kindern meist ein sofortiger Anstieg der H_2-Konzentrationen in derAusatmungsluft zu beobachten. Die geringste H_2-Produktion wurde bei dem Kind beobachtet, das die lactosehaltige Muttermilch erhielt.

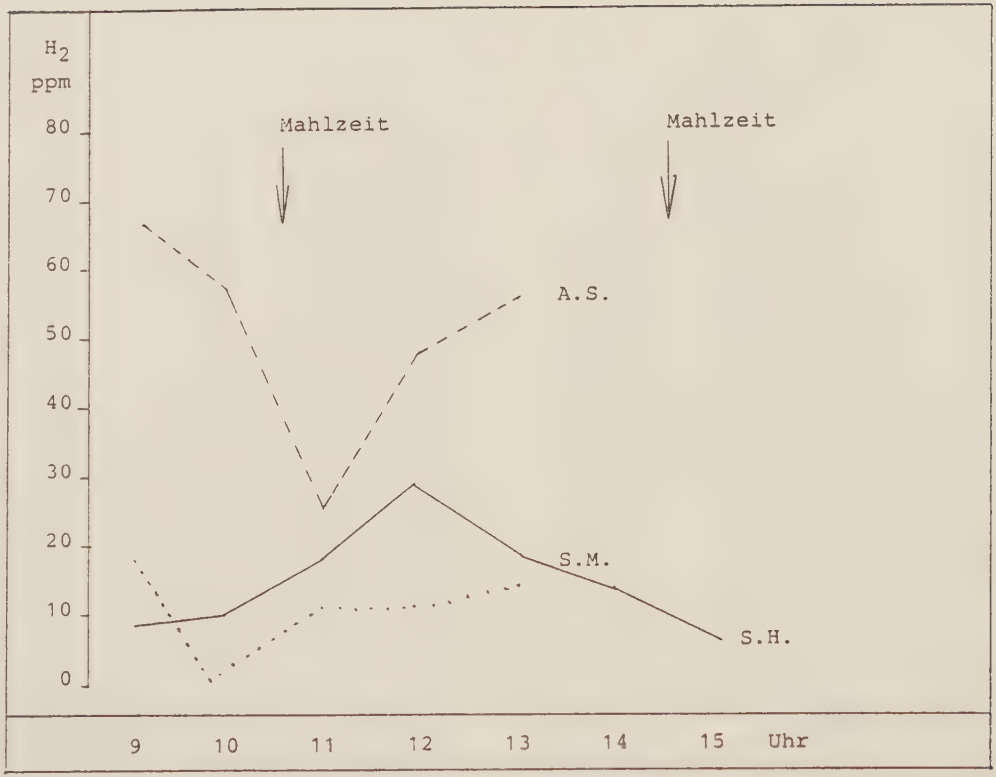


Abbildung 6 H_2-Tagesprofile von 3 darmgesunden Säuglingen (1-4 Monate)

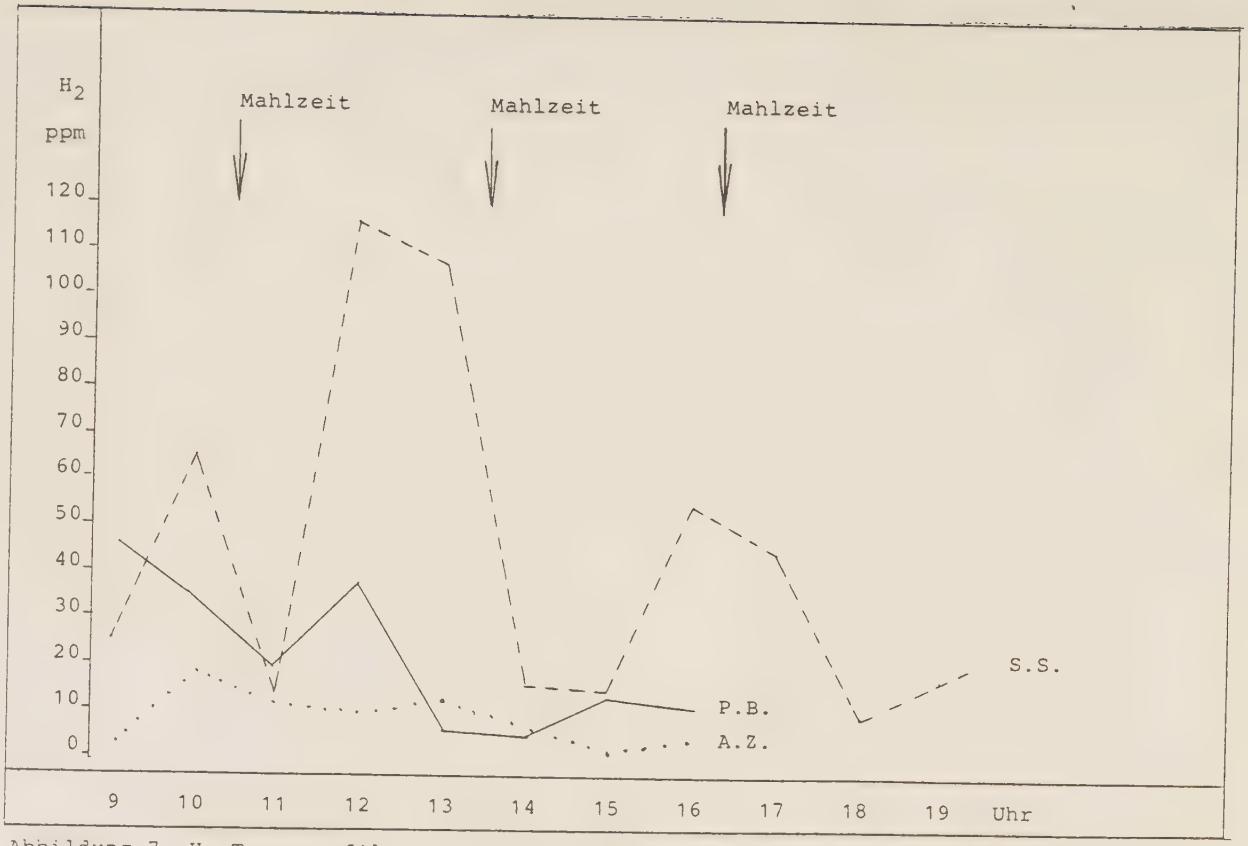


Abbildung 7 H_2-Tagesprofile von 3 Säuglingen (2-7 Monate) mit Kuhmilchproteinintoleranz

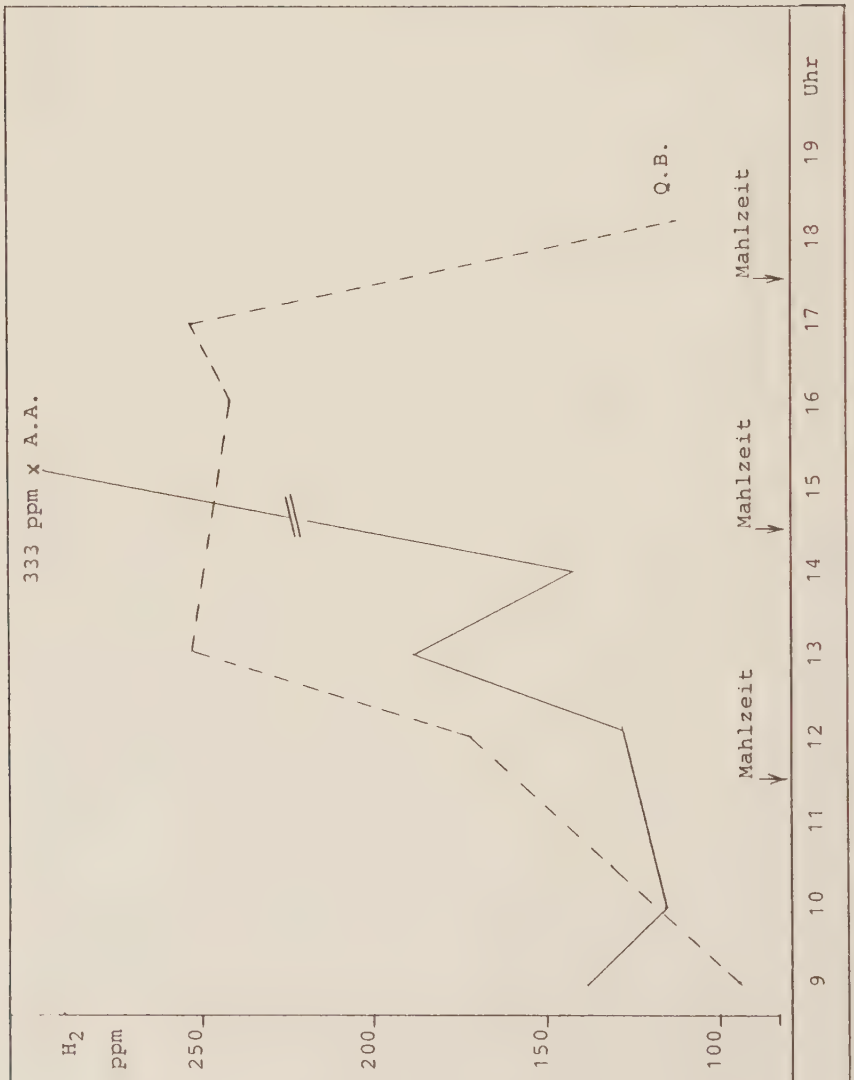


Abbildung 8 H_2-Tagesprofile von 2 Patienten (4 Mo, 1 J) mit Durchfällen unklarer Genese (Q.B. normaler Dünndarmbiopsiebefund)

In der Abbildung 8 finden sich die H_2-Tagesprofile von 2 Patienten mit Durchfällen unklarer Genese. A.A. hatte vor der Untersuchung das Antibiotikum Erythromycin bekommen, welches möglicherweise die Durchfälle induziert hatte. Q.B. hatte normale Dünndarmbiopsiebefunde, d. h. eine morphologisch normale Dünndarmmukosa und normale Disaccharidasenaktivitäten. Zu den Mahlzeiten erhielten A.A. und Q. B. laktosefreie Heilnahrung mit Tee und Frühkarotten. Bei beiden Patienten wurden sehr hohe H_2-Konzentrationen in den Atemproben gemessen, d. h. 113-333 ppm bei A.A. und 89-250 ppm H_2 bei Q.B. Bei A.A. war ein Anstieg der H_2-Konzentrationen nach den Mahlzeiten zu beobachten.

5.2.2. Diskussion der H_2-Tagesprofile

Wie aus den Meßergebnissen von 8 verschiedenen Säuglingen ersichtlich, können die tageszeitlichen Schwankungen der H_2-Produktion bei darmgesunden als auch bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen sehr beträchtlich sein. Die beiden darmgesunden Säuglinge erhielten adaptierte Milchnahrung mit ausschließlich Laktose als Kohlehydrat, das ca. 2g pro kg und Mahlzeit betrug, eben die Menge, die auch unter Testbedingungen für den H_2-Atemtest eingesetzt wird. Die relativ hohen H_2-Konzentrationen bis zu 67 ppm sprechen dafür, daß der darmgesunde Säugling im Vergleich zum älteren Kind und Erwachsenen, bei denen bereits 10-20 ppm als kritische Grenze zum Pathologischen gewertet werden, eine physiologische Kohlehydratintoleranz aufweisen.

Bei den darmkranken Säuglingen konnte die erhöhte H_2-Abatmung unter der Ernährung erwartet werden. Der Wasserstoff wurde in diesen Fällen aber offenbar aus Polysacchariden und Saccharose freigesetzt, da die Milchen keine Lactose enthielten.

Warum die Patienten mit Durchfällen,aber normalen morphologischen und funktionellen Dünndarmbiopsiebefunden (Patient Q.B.) besonders hohe H_2-Werte abatmen, läßt sich nur vermuten. Es ist denkbar, daß bei diesen Patienten eine Dünndarmbesiedelung mit Keimen bestand, die dazu führte, daß schon im Dünndarm größere Mengen Wasserstoff freigesetzt wurden.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß postprandiale H_2-Anstiege in 70 % der Messungen festgestellt werden konnten und diese bei darmkranken Patienten und solchen mit Durchfällen am höchsten waren. Wie Metz und Mitarbeiter (75) konnten wir feststellen, daß bei vorausgehenden hohen Basis-H_2-Werten die H_2-Konzentrationen postprandial steiler anstiegen.

Wie verhalten sich nun unsere Beobachtungen im Vergleich zur Literatur?

Douwes und Mitarbeiter sahen ebenso wie wir eine höhere H_2-Konzentration der Ausatmungsluft gesunder Säuglinge, woraus eine relative Kohlehydratintoleranz des jungen Säuglings schlußfolgerte (31).

Insgesamt scheint sich im Vergleich der Höhe der H_2-Konzentrationen und der Differenz zwischen den H_2-Basiswerten und den maximalen H_2-Anstiegen bei H_2-Tagesprofilen und H_2-Atemtesten entnehmen zu lassen, ob eine Kohlehydratintoleranz vorliegt. Bei einigen Patienten mit Kuhmilchproteinintoleranz wurde dies durch Lactose-H_2-Atemteste bestätigt (s.später).

5.3. Lactose-H_2-Atemteste

Bei 35 Patienten im Alter von 2 Wochen bis 27 Jahren, die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung der Universitätskinderklinik befanden, wurde insgesamt 39mal ein Lactose-H_2-Atemtest durchgeführt. In der Tabelle II sind die Diagnosen und die Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Diagnose aufgelistet.

Diagnose	Anzahl der Patienten
Cöliakie	6
Kuhmilchproteinintoleranz	3
Lactasemangel	1
Enteritis unklarer Genese	8
Autoimmunerkrankung des Dünndarms	1
chronischer Meteorismus	1
sog. Toddler-Diarrhoe	4
Verdacht auf Irritables Colon	2
Gedeihstörung	3
chronisch rezidivierende Stomatitis	1
Morbus Crohn	1
Bauchschmerzen bei V.a. Morbus Crohn	2
gesunde Kontrollkinder	2

Tabelle II

Der Lactose-H_2-Atemtest wurde folgendermaßen durchgeführt. Die Patienten erhielten nach nächtlichem Fasten 2g Lactose pro kg Körpergewicht (max. 50 g) in einer 10-%igen, selten 20-%igen Lösung (Wasser oder Tee), die langsam getrunken werden sollte.

Zur Bestimmung der H_2-Konzentration in der Ausatmungsluft wurden Proben vor und nach Einnahme des Testzuckers in 30-minütigen Abständen, mindestens über 2 Stunden bis max. 4 1/2 Stunden, nach Lactosegabe gesammelt. Der Nüchternwert wurde von dem Maximalwert nach Lactosebelastung abgezogen und die H_2-Differenz in ppm als Testergebnis angegeben. Bei 3 Säuglingen wurde die Atemluft mit der Sonde am Nasenausgang gesammelt, bei 10 Kindern über eine nasopharyngeale Sonde und bei allen übrigen endexspiratorisch durch bewußtes Ausatmen.

Falls die Kinder während der Testdauer Durst hatten, konnten sie Tee oder Wasser ad libitum zu sich nehmen. Auf gastrointestinale Begleitbeschwerden, wie Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall, wurde unter der Lactosebelastung und in den folgenden 8 Stunden geachtet.

21 der 35 Patienten wurden neben dem Lactose-H_2-Atemtest auch darmbiopsiert. Bei der morphologischen Beurteilung der Mucosaoberfläche erfolgte eine dreistufige Einteilung der Zottenatrophie. Als Grad I wurde eine geringe Verbreiterung der Zotten angesehen, als Grad II eine deutliche partielle Zottenatrophie mit zum Teil hirnwindungsartigem Zottenmuster und als Grad III eine flache, zottenlose Mucosa. Aus dem Biopsiegewebe wurden gleichzeitig die Disaccharidasenaktivitäten nach Dahlqvist (25) bestimmt. Als untere Normgrenzen galten für

die Maltase 111, die Isomaltase 27, die Saccharase 25 und die Lactase 15 Internationale Einheiten pro Gramm Protein. Sowohl die Morphologie als auch die Disaccharidasenaktivität der Dünndarmmukosa wurden mit den Lactose-H_2-Atemtestergebnissen und gastrointestinalen Begleitsymptomen verglichen.

5.3.1. Ergebnisse der Lactose-H_2-Atemteste

Die Tabellen III-V zeigen die Ergebnisse der 39 Lactose-H_2-Atemteste bei 34 Kindern und einem Erwachsenen. Die Aufteilung erfolgte in H_2-Atemteste bei Patienten mit veränderter Dünndarmmukosa (Tabelle III), in H_2-Atemteste bei Patienten mit normaler Dünndarmmukosa (Tabelle IV) und H_2-Atemteste bei Patienten ohne Dünndarmbiopsiebefunde, die jedoch keinerlei gastrointestinale Symptome unter der Lactosebelastung entwickelten (Tabelle V). Die Abbildung 9 zeigt noch einmal in einem graphischen Vergleich die H_2-Maxima nach einem Lactose-H_2-Atemtest bei Patienten mit pathologisch veränderter und normaler Dünndarmmukosa sowie nicht biopsierten Patienten.

Bei insgesamt 11 der in Tabelle III aufgeführten 13 Patienten wurde eine morphologische Dünndarmmukosastörung und/oder ein verminderter Lactasegehalt der Dünndarmschleimhaut nachgewiesen. Bei den Patienten A.Z. und G.S., bei denen eine Kuhmilchproteinintoleranz angenommen werden konnte, war keine Dünndarmbiopsie durchgeführt worden. Unter den Disaccharidasenbestimmungen fiel nur ein Wert normal aus und ein weiterer lag an der unteren Normgrenze. Alle übrigen waren deutlich vermindert.

Patient	Alter	H_2 (ppm)	Dünndarmbiopsie		Diagnose	Bemerkung
			Mukosa-morphologie	Lactase (I.E.)		
S.J.	4 J	1	normal	6	Lactasemangel	--
A.K.	6 J	272	tot. ZA	2	Cöliakie	Normalkost
C.S.	14 J	11	tot. ZA	1	Cöliakie	Normalkost
C.C.	10 Mo	27	tot. ZA	5	Cöliakie	Normalkost
A.C.	3 J	15	tot. ZA	2.2	Cöliakie	glutenarme Diät
A.A.	3.5 J	115	tot. ZA	2.3	Cöliakie	glutenarme Diät
		115	tot. ZA	3		6 Wo g.freie Diät
M.S.	6 Mo	24	tot. ZA	5	Cöliakie	2 Mo g.freie Diät
		4	--	-		5 Tage später
M.B.	14.5 J	97	tot. ZA	2.3	Autoimmunerkrankung des Dünndarms	Normalkost
		153	part. ZA	8		6 Mo g.freie Diät und Steroide
S.D.	1.5 J	56	ZA I-II	26	Gedeihstörung	dXT=21 mg%
J.B.	3.5 J	119	ZA I-II	15	Gedeihstörung	
		93	--	-		3 Wo Heilnahrung
S.W.	3 Mo	0	tot. ZA	2	Kuhmilchproteinintoleranz	parenterale Ernährung
A.Z.	3 Mo	16	--	-	Kuhmilchproteinintoleranz	Muttermilch
S.G.	3 Mo	50	--	-	Kuhmilchproteinintoleranz	Heilnahrung

Tabelle III Lactose-H_2-Atemteste bei Patienten mit veränderter Dünndarmmukosa
(dXT: venöser Xylose-Test, Grenzwert 25 mg%)

Patient	Alter	H_2 (ppm)	Dünndarmbiopsie		Diagnose	Bemerkung
			Mukosa-morphologie	Lactase (I.E.)		
Q.B.	1 J	26	normal	30	Durchfälle	ACTH-Therapie wegen BNS-Krämpfen
V.S.	2 J	10	normal	16	V.a. Toddler-Diarrhoe	--
V.H.	2 J	0	normal	38	V.a. Toddler-Diarrhoe	--
P.P.	4 J	0	normal	30	V.a. Irritables Colon	--
S.H.	4 J	15	normal	35	Durchfälle bei gutem EZ	--
T.D.	10.5 J	7	normal	23	Durchfälle bei gutem EZ	--
M.S.	7.5 J	75	normal	--	Gedeihstörung, Cerebralschaden	dXT=34.9 mg%
U.M.	6 J	0	normal	29	chron. Meteorismus	--
A.H.	11.5 J	0	normal	--	V.a. M.Crohn	endoskop.Biopsiematerial o.B.
A.B.	13 J	0	normal	--	chron. rez. Stomatitis, Bauchschmerzen	--

Tabelle IV Lactose-H_2-Atemteste bei Patienten mit normaler Dünndarmmukosa

Patient	Alter	H_2 (ppm)	Diagnose	Bemerkung
C.R.	2 Wo	0	wäßrige Stühle, guter AZ+EZ	--
L.B.	7 Wo	3	wäßrige Stühle, guter AZ+EZ	--
A.G.	2 J	14	Proktitis	--
M.S.	2 J	3	Durchfälle unklarer Genese	--
A.H.	5.5 J	2	Durchfälle unklarer Genese	dXT=37.3 mg%
A.B.	15 J	11	Durchfälle unklarer Genese, Meteorismus	--
J.Z.	20 J	2	Durchfälle, Z.n. Salmonellensepsis	--
C.L.	27 J	4	V.a. Irritables Colon	--
S.F.	13.5 J	3	V.a. Morbus Crohn	endoskop.Biopsiematerial histologisch o.B.
I.A.	9 J	0	Morbus Crohn	--
T.T.	11 J	14	Darmgesund	--
M.H.	17.5 J	8	Darmgesund	--

Tabelle V Lactose-H_2-Atemteste bei Patienten ohne gastrointestinale Begleitsymptome (keine Dünndarmbiopsiebefunde)

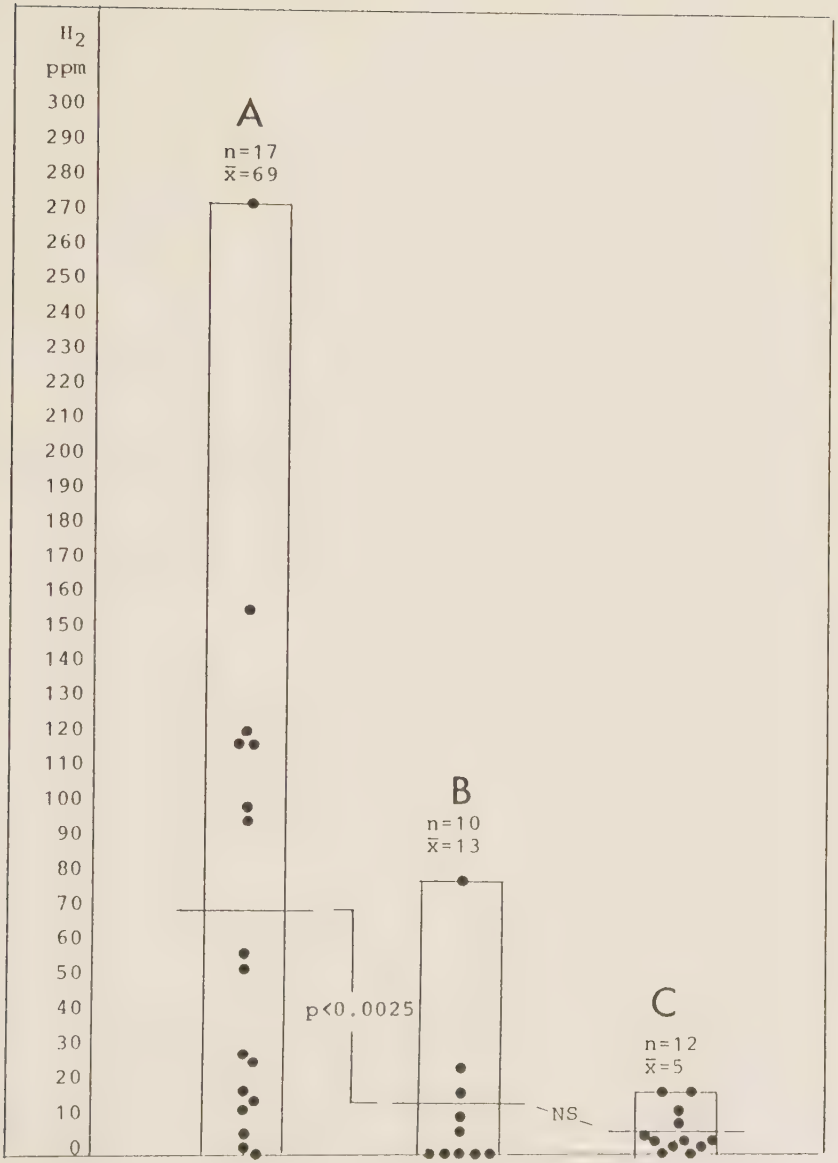


Abbildung 9 Vergleich von ΔH_2 (ppm) der Lactose-H_2-Atemteste bei Patienten mit veränderter Dünndarmmukosa (A), normaler Dünndarmmukosa (B) und nicht biopsierten Patienten ohne V.a. Lactosemalabsorption (C)

Die abgeatmeten H_2-Maximal-Konzentrationen unter der Lactosebelastung, deren Ergebnis als Differenz aus dem Basis- und Maximal-H_2-Wert angegeben wurden (ΔH_2), lagen zwischen 0-272 ppm bei einem Mittel von 69 ppm.

Bei 4 Patienten wurde der H_2-Atemtest im Abstand von 5 Tagen bis 6 Monaten kontrolliert. Bei den Patienten mit gleichgebliebenen oder verbesserten H_2-Atemtesten hatte sich die klinische Situation gebessert.

In der Tabelle IV finden sich die Ergebnisse der Lactose-H_2-Atemteste von 10 Kindern im Alter von 1 - 13 Jahren, die zwar häufig Durchfälle hatten, sich dabei aber in einem körperlich guten oder sehr guten Zustand befanden, wie z.B. die Patienten mit sog. Toddler-Diarrhoe, und bei denen die Dünndarmbiopsiebefunde - soweit durchgeführt - eine normale morphologische Struktur und eine normale Lactaseaktivität zeigten. Die ΔH_2-Werte der Lactoseteste dieser Patienten lagen zwischen 0-75 ppm, im Mittel bei 13 ppm.

Der Unterschied zwischen der Gruppe mit der Dünndarmmukosaveränderung und der Gruppe ohne Dünndarmmukosaveränderung ist in der Abbildung 9 deutlich zu erkennen, die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis für unverbundene Daten nach Dunn zeigt einen signifikanten Unterschied ($p < 0.0025$).

In Tabelle V sind weitere 12 Patienten aufgeführt, die im Lactose-H_2-Atemtest keine gastrointestinalen Begleitsymptome hatten und die aufgrund weiterer klinischer Parameter keine Indikation für eine Dünndarmbiopsie boten, da keine morphologische bzw. funktionelle Dünndarmschädigung erwartet werden konnte. Die ΔH_2-Werte lagen hier zwischen 0-14 ppm, bei einem Mittel von 5 ppm. Die Werte dieser Gruppe unterscheiden sich nicht signifikant von denen, deren Biopsie morphologisch und funktionell normal waren.

5.3.2. Diskussion der Lactose-H_2-Atemteste

Um den diagnostischen Wert eines neuen Testes ermessen zu können, bedarf es eines zuverlässigen Maßstabs oder Außenkriteriums. Hinsichtlich des Lactose-H_2-Atemtestes befinden wir uns jedoch in einem Dilemma, da einerseits - wie schon früher erwähnt - keine überzeugende und 100-%ige Testmethode zum Nachweis einer Lactoseunverträglichkeit existiert und andererseits das klinische Bild einer Lactoseintoleranz nicht scharf umrissen und definiert ist, da so wenig faßbare Beschwerden wie Bauchschmerzen und Blähungen die Symptomatik beherrschen können. Da der biochemische Nachweis eines Lactasemangels nur die Situation für die Region der Dünndarmschleimhaut wiedergibt, aus der das Biopsiematerial stammt, kann er nur dann als zuverlässiges Außerkriterium verwendet werden, wenn diese Probe beispielhaft für die gesamte Dünndarmmukosa ist, d. h. der Lactasemangel generell die Dünndarmschleimhaut betrifft, mit anderen Worten genetisch ist. Für den häufigen adulten Lactasemangel haben daher auch Newcomer und Mitarbeiter zeigen können, daß der Lactose-H_2-Atemtest in der Diagnostik des adulten Lactasemangels genauso wertvoll ist, wie der biochemische Nachweis der Lactaseminderung der Mucosa, mit gleichzeitig deutlicher Überlegenheit über anderen oralen Lactosebelastungstesten(80,81).

Im Kindesalter ist der genetische Lactasemangel die seltene Ausnahme. Viel häufiger finden sich Lactasemangelzustände infolge mehr oder minder ausgedehnter Dünndarmschleimhautschädigung. Beispiele sind die Zöliakie, die Kuhmilchproteinintoleranz oder infektiöse Enteritiden durch invasive Keime.

Ob die Aussagekraft des Lactose-H_2-Atemtestes bei diesen Formen des sekundären Lactasemangels genauso gut ist, wie bei der genetischen adulten Form, ist viel schwerer zu beantworten, da besonders Säuglinge und Kleinkinder nicht so gut kooperieren wie Erwachsene und auch ihre subjektiven Beschwerden nicht so gut artikulieren können. Man würde aber erwarten, daß ein pathologischer H_2-Atemtest bei biochemisch nachgewiesenem Lactasemangel in der proximalen Dünndarmmukosa klinisch bedeutungsvoll ist und Symptome machen kann, während ein unauffälliger Lactose-H_2-Atemtest bei biochemisch nachgewiesenem Lactasemangel eher dafür sprechen würde, daß die Dünndarmgesamtkapazität trotz proximalen Lactasemangels für die Lactosespaltung ausreicht.

Wie dem auch sei, es bleibt gar keine andere Wahl, als die Dünndarmmorphologie und die Lactaseaktivität der biopsierten Mucosa einerseits und die klinischen Symptome unter einem Lactose-Belastungstest, d. h. die Stuhlveränderungen andererseits als Außenkriterien des Testes heranzuziehen.

Für die Bewertung der Ergebnisse der Lactose-H_2-Atemteste war empfohlen worden, entweder die absoluten Maxima nach oraler Lactosegabe oder die Differenz zwischen dem Basiswert und dem Maximalwert heranzuziehen. Wir entschieden uns für das letztere Verfahren, da wir feststellen konnten, daß die Basiswerte, d. h. die Ausgangswerte vor Lactosebelastung oft beträchtliche Höhen erreichen, obwohl sie mit dem Test selbst nichts zu tun hatten. Nach Barr et al. und Hyams et al. (4,5,50) war der Grenzbereich zwischen normalen und pathologisch erhöhten H_2-Maxima 10 ppm in der Ausatmungsluft.

Obwohl in der Gruppe mit veränderter Dünndarmmukosa und Lactasemangel eine große Streubreite der H_2-Maxima zwischen 0 - 272 ppm H_2 bestand, ließ sich doch erkennen, daß eine gute Übereinstimmung zwischen erhöhten Werten und veränderter Mukosa bestand. 10 der 12 erniedrigten Lactasewerte (83 %) wurden richtig durch den pathologischen H_2-Atemtest erkannt.Bei 2 Patienten mit 2 bzw. 6 I.U. Lactaseaktivität kam es zu keinem signifikanten Anstieg der H_2-Abatmung unter Lactosebelastung. Beide hatten aber einen massiven testinduzierten Durchfall, so daß angenommen werden muß, daß auch eine Lactoseintoleranz bestand. Über den negativen Ausfall des H_2-Atemtestes bei diesen Kindern läßt sich nur spekulieren. Möglicherweise gehören sie zu der Gruppe der "non-H_2-producer", die in der Literatur mit 2-20 % der Bevölkerung angegeben werden (40,61,85,97) und bei denen die Darmflora nicht zu einer H_2-Abspaltung aus den Kohlehydraten fähig war. Neuere Untersuchungen von Perman et al. (87), wonach die H_2-Abspaltung unter einem erniedrigten Stuhl-pH nur noch in einem geringen Maß oder gar nicht mehr erfolgt, könnten ebenfalls eine Erklärung dafür sein, daß die Teste bei diesen 2 Patienten negativ ausfielen.

Bei einem Patienten lag die Lactaseaktivität trotz leichter morphologisch sichtbarer Veränderungen im Normbereich. Der Lactose-H_2-Atemtest verlief mit 56 ppm deutlich pathologisch. Hier könnte die oben bereits angeführte Erklärung zutreffen, daß zufällig ein Mukosastück mit noch normaler Lactaseaktivität biochemisch untersucht wurde, während die Gesamtspaltungskapazität des Dünndarms für Lactose herabgesetzt war, aus welchem Grund auch immer.

Erwähnenswert ist auch das Ergebnis eines 14jährigen Jungen mit Zöliakie, der vorübergehend glutenfrei gelebt hat und unter Normalkost wieder eine flache Dünndarmmukosa mit einer Lactaseaktivität von 1 I.U. entwickelt hatte ohne jegliche klinische Symptome. Mit nur 11 ppm H_2 in der Ausatmungsluft machte der Test deutlich, daß die Gesamtlactosespaltungsaktivität des Darmes bei diesem Buben noch erhalten war. Andererseits darf aus diesem Ergebnis auch geschlossen werden, daß ein normaler Lactose-H_2-Atemtest eine partielle Dünndarmschädigung nicht ausschließt.

Betrachten wir nun umgekehrt, wieviel pathologisch erhöhte H_2-Atemteste biochemisch durch Lactasemangel bestätigt wurden, so ergab sich, daß 12 von 14 Patienten, d. h. 85 % mit Lactose-H_2-Atemtesten über 10 ppm auch einen Lactasemangel aufwiesen.

Die Ergebnisse der Lactose-H_2-Atemteste der Patienten mit normalen Dünndarmbiopsiebefunden, morphologisch und soweit durchgeführt auch biochemisch, brachten die gleich gute Übereinstimmung. 8 von 10 Patienten dieser Gruppe (80 %) zeigten die erwarteten niedrigen H_2-Werte in der Ausatmungsluft nach Lactose-Belastung. Nur ein Wert mit 75 ppm H_2 lag weit außerhalb des erwarteten Bereiches. Bei 2 der 3 Patienten mit Werten über 10 ppm ist es denkbar, daß eine bakterielle Dünndarmbesiedelung zu einer H_2-Abspaltung aus Lactose geführt hat, ohne daß eine morphologische oder funktionelle Mukosaveränderung bestand; dies schein zumindest für das ACTH-therapierte Kind der Fall.

In der dritten Gruppe, bei denen keine Dünndarmbiopsien durchgeführt wurden, der Verdacht auf eine Lactoseintoleranz nicht groß war und die Lactose-H_2-Atemteste ohne Diarrhoefolge waren, lagen nur bei 3 Patienten die H_2-Werte knapp im pathologischen bereich (mit 11-14 ppm). Interessanterweise unterschied sich der Mittelwert der H_2-Konzentrationen dieser 12 Patienten mit 5 ppm praktisch nicht von der Gruppe mit den normalen Biopsiebefunden, wenn man den einen herausfallenden ΔH_2-Wert von 75 ppm unberücksichtigt läßt.

Wenn man nun betrachtet, wie gut eine geringe H_2-Abatmung mit der anzunehmenden normalen Lactaseaktivität übereinstimmt, so konnten wir dies zu 84 %, d.h. bei 16 von 19 Patienten, einschließlich derjenigen, bei denen ein Dünndarmmukosaschaden unwahrscheinlich war, beobachten.

Vergleicht man abschließend die Lactose-H_2-Atemteste der Patienten mit veränderter Mukosa mit denen der Patienten mit normaler Mukosa, so erscheint ein ΔH_2-Wert von 10 ppm auch nach unseren Untersuchungen als eine akzeptable Grenze zwischen normalen und pathologischen Werten.

Bei Patienten mit den höheren ΔH_2-Konzentrationen in der Ausatmungsluft fanden sich häufiger testinduzierte Begleiterscheinungen, wie Durchfall, Blähungen und Bauchschmerzen als bei den Patienten mit geringeren ΔH_2-Werten. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Maffei et al. und Barr et al. überein, nicht jedoch mit den Ergebnissen von Gardiner und Hyams (5,36,50,66).

Mit dem Wert des Lactose-H_2-Atemtestes in der Diagnostik der Lactose-Malabsorption und Lactose-Intoleranz des Kindes haben sich Fernandes et al. (34), Maffei et al. (66), Hyams et al. (50), Gardiner et al. (36) und Solomons et al. (96) beschäftigt und auseinandergesetzt. Die Autoren kamen zu

unterschiedlichen Bewertungen. Während die Mehrzahl den Lactose-H_2-Atemtest als eine wesentliche Bereicherung ansahen, waren Gardiner et al. und Maffei et al. (37,66) eher skeptisch. Die letztgenannte Gruppe stellte aufgrund ihrer Ergebnisse bei Kindern mit chronischer Diarrhoe fest, daß in der Bewertung der Höhe der H_2-Konzentration nur die substratinduzierten Begleitsymptome und die Erfolge nach langfristiger Beobachtung unter einer lactosefreien Diät herangezogen werden sollten. Das würde aber bedeuten, daß der Lactose-H_2-Atemtest nicht wertvoller wäre als eine reine klinische Betrachtung und die Patienten mit Lactosemalabsorption ohne Diarrhoe unbeachtet bleiben. Gardiner und Mitarbeiter untersuchten Kinder mit akuter Enteritis und fanden nur bei der Hälfte eine vermehrte H_2-Produktion ohne testinduzierte Begleitsymptome und folgerten daraus, entgegen den Ergebnissen von Maffei et al., daß mit dem H_2-Atemtest eher eine Lactosemalabsorption nachzuweisen sei.

Bei dem Vergleich der Lactaseaktivitäten in der Dünndarmmukosa mit dem Ergebnis des Lactose-H_2-Atemtestes kamen Fernandes et al. zu ähnlichen Ergebnissen wie wir, nicht aber Maffei et al. (34,66).

Einige Autoren verglichen die Ergebnisse der Dünndarmbiopsiebefunde (z. T. einschließlich der Lactaseaktivitäten) mit dem H_2-Atemtest und dem Blutglucoseanstieg nach oraler Lactosebelastung (3,4,29,34). Fernandes et al. und Douwes et al., sowie Barr et al. fanden eine mangelhafte Korrelation zwischen

dem Blutglucoseanstieg und einem pathologischen H_2-Atemtest und gaben dem Lactose-H_2-Atemtest den Vorzug vor der Blutglucosebestimmung, da häufig "falsch positive" und seltener "falsch negative" Ergebnisse gefunden wurden. Nur Solomons et al.(95) stehen etwas im Gegensatz zu diesen Berichten als sie fanden, daß H_2-Konzentrationen unter 15 ppm mit normalen Blutglucoseanstiegen und H_2-Konzentrationen über 20 ppm gut mit ungenügend ansteigenden Blutglucosewerten korrelierten und ein Schwankungsbereich zwischen 15-20 ppm H_2 bestand. Da schon aus früheren Untersuchungen (55) bekannt war, daß die Blutglucoseanstiege nach Lactosebelastung nicht mit den klinischen Befunden und den Dünndarmbiopsie-Ergebnissen übereinstimmen und wir zusätzlich diesen invasiven Vergleich scheuten, führten wir bei unseren Lactose-H_2-Atemtesten keine parallelen Blutglucosebestimmungen durch.

Wie wir kamen alle Autoren zu dem Ergebnis, daß bei den Kindern ohne pathologischen Dünndarmbiopsiebefunden auch die H_2-Atemwerte nicht erhöht waren.

6. ZUSAMMENFASSENDE SCHLUSSBETRACHTUNGEN ZUR METHODIK DER H_2-BESTIMMUNG, DER H_2-ABATMUNG BEI NEUGEBORENEN UND SÄUGLINGEN UND DER LACTOSE-H_2-ATEMTESTE

Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die Sammlung von Atemluft nicht schwierig. Der beste quantitative Weg ist die sog. Rückatmungsmethode, wo alle Ausatmungsluft in einen Beutel hineingeatmet wird und aus dem Beutel Sauerstoff eingeatmet wird. Ähnlich gut ist die Sammlung einer endexspiratorischen Atemprobe. Bei kleineren Kindern und Säuglingen läßt sich eine quantitative Sammlung der Ausatmungsluft nur mit einem erheblichen Aufwand und großer Belästigung des Kindes erreichen. Dies würde die Nicht-Invasivität des Testes paralysieren und ist damit zu verwerfen. Alle ersatzweise angebotenen Methoden zur Sammlung der Ausatmungsluft von Säuglingen und Kleinkindern, sei es die nasopharyngeale Sonde, die Sammlung der Ausatmungsluft unter Beobachtung der Atembewegungen am äußeren Nasenloch oder die Sammlung der Luft über eine Anästhesiemaske haben den Nachteil, daß nicht genau bekannt ist, aus welcher Atemphase die Luft stammt und wie stark sie mit Außenluft vermischt ist. Um zuverlässigere Ergebnisse dieser Altersgruppe zu erzielen, wird es daher notwendig, die Verdünnung der Ausatmungsluft kalkulieren zu können. Als innerer Standard zur Bestimmung der H_2-Konzentration in der Ausatmungsluft wurden inzwischen, d. h. nach der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen, die simultane Messung der CO_2-Konzentrationen und eine entsprechende Umrechnung empfohlen (45). Dieses Verfahren wird für die nicht kooperierende Altersgruppe sicher günstigere und verläßlichere und auch reproduzierbare Ergebnisse bringen.

Auch ohne diese Standardisierung der Werte fiel bei Darmgesunden und Neugeborenen auf, daß zum Teil sehr hohe H_2-Werte unter normaler Ernährung abgeatmet wurden. Dasselbe beobachtete Douwes (31) bei einem Säugling, seinem eigenen Kind, bei dem er über die ersten vier Lebensmonate in zweitägigen Abständen die Wasserstoffkonzentrationen der Ausatmungsluft bestimmte. Dies legt den Verdacht nahe, daß Säuglinge in den ersten Lebensmonaten eine gewisse physiologische Lactoseintoleranz aufweisen, besser Lactosemalabsorption, deren Bedeutung unklar ist. Auf diesem Gebiet wären sicher noch weitere Untersuchungen notwendig.

Auch unsere Neugeborenenuntersuchungen bedürfen neben der Standardisierung der H_2-Konzentration in der Ausatmungsluft noch der Untersuchung der H_2- Freisetzungsfähigkeit von Stuhlproben in vitro. Wenn es sich bestätigen sollte, daß die H_2-abspaltende Microflora frühestens ab der 11.Stunde beim Neugeborenen auftritt, so könnte man sich immerhin vorstellen, daß eine frühere Keimbesiedelung ein Hinweis auf eine bei oder vor der Geburt erworbene Infektion ist.

Hinsichtlich des Lactose-H_2-Atemtestes würde die Orientierung an der CO_2-Konzentration sicher zur Standardisierung des Testes beitragen können und schon unsere Untersuchungen zeigten deutlich, daß Δ H_2-Maxima über 20 ppm auf eine Lactosemalabsorption bzw. Lactoseintoleranz hinweisen.In diesem Sinne erscheint der Lactose-H_2-Atemtest als eine wichtige Voruntersuchung bei der das Kindesalter am häufigsten betreffenden sekundären Lactoseintoleranz. Dennoch sollte festgehalten werden, daß ein normaler Lactose-H_2-Atemtest einen Dünndarmmukosaschaden, wie z. B. bei dem älteren Zöliakiepatienten, den wir untersuchten, nicht ausschließt.

Weiterhin sollten Untersuchungen über die allgemeine H_2-Produktion bei Kindern erfolgen, ob die von uns beobachtete Tendenz, daß die Ergebnisse der H_2-Tagesprofile richtungsweisend für die Ergebnisse der H_2-Atemteste sind, bestätigt werden kann.

Eine weitere Frage, die uns noch nicht genügend geklärt erscheint, ist die Fähigkeit der Microflora zur H_2-Abspaltung, die ja letztlich oft den Wert des H_2-Atemtestes bestimmt. Es erscheint durchaus möglich, daß die Fähigkeit zur H_2-Abspaltung individuell besonders schwankt. Für besondere Situationen, wie die akute Enteritis (36) und das Sauerwerden der Stühle (87), ist bereits eine Verminderung der H_2-Abspaltkapazität nachgewiesen. Gerade die letztere Situation wird bei einer Disaccharidintoleranz erwartet und könnte zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lactose-H_2-Atemteste führen. Auch hier sind weitere Untersuchungen von Wichtigkeit.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Der im menschlichen Körper vorkommende Wasserstoff (H_2) wird ausschließlich von der im Dickdarm lebenden Microflora gebildet, und wird, nach Absorption, auch in der Ausatmungsluft nachgewiesen.

In vorliegender Arbeit wurde die H_2-Abatmung unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Es interessierte der Beginn der H_2-Abatmung bei gesunden Neugeborenen, um indirekt die bakterielle Darmbesiedelung zu erfassen, die H_2-Abatmung darmgesunder Säuglinge unter altersentsprechender Ernährung, und die Ergebnisse von Lactose-H_2-Atemtesten bei Kindern aller Altersstufen mit und ohne gastrointestinale Störungen.

Die stündlich erhaltenen Atemproben von 50 gesunden Neugeborenen zeigten, daß bis zur 10. Lebensstunde in keiner der Proben (n = 104) H_2 zu messen war. Der Beginn der bakteriellen Darmbesiedelung konnte in der 11. Lebensstunde erfaßt werden, da ab diesem Zeitpunkt kontinuierlich in mehr Atemproben H_2 nachweisbar war, bis zu 60 % in der 30. Lebensstunde. Die individuelle H_2-Abatmung zeigte jedoch außerordentlich hohe Schwankungen (0 - 65 ppm H_2).

Ganztägige H_2-Verlaufskurven, sog. H_2-Tagesprofile, führten wir bei 8 Säuglingen mit und ohne gastrointestinale Störungen durch, da bei H_2-Atemtesten aufgefallen war, daß auch vor Beginn erhöhte H_2-Konzentrationen, wie bei einer Kohlehydratmalabsorption, in den Atemproben gemessen wurden. Die H_2-Abatmung steigt normalerweise unter Kohlehydratbelastung bei Disaccharidasenmangel,infolge des vermehrten Substratangebots für die Microflora,an. Die stündlich gemessenen H_2-Konzentrationen in den Atemproben lagen zwischen 0-333 ppm; bei den darmgesunden Säuglingen waren H_2-Werte bis zu 67 ppm nachzuweisen. Somit scheint die H_2-Produktion bei Säuglingen auch in den vermeintlich pathologischen Bereich zu fallen. Die höchsten H_2-Konzentrationen wurden allerdings bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen gefunden.

Eine Abhängigkeit der H_2-Abatmung von den Mahlzeiten war in ca. 70 % der Fälle zu beobachten.

Bei 35 Patienten im Alter von 2 Wochen bis 27 Jahren mit und ohne gastrointestinale Störungen wurde 39 mal der nicht invasive H_2-Atemtest, die periodische Bestimmung der H_2-Konzentrationen in der Ausatmungsluft vor und nach Gabe von Lactose (2 g/kg KG), durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Teste, d.h. die H_2-Werte in ppm als Differenz aus Basis- und maximalen H_2-Konzentrationen, wurden mit den gastrointestinalen Begleitbeschwerden und 21 Dünndarmbiopsiebefunden (Mukosamorphologie und Lactaseaktivität) verglichen. Somit ergaben sich 3 Gruppen: bei Patienten mit veränderter Dünndarmmukosa lagen die ΔH_2-Werte zwischen 0-272 ppm ($\bar{x}$=69 ppm), bei Patienten mit normaler Dünndarmmukosa zwischen 0-75 ppm ($\bar{x}$=13 ppm) und bei Patienten, die unter der Lactosebelastung keine gastrointestinalen Begleitbeschwerden hatten und kein V.a. Lactosemalabsorption bestand, zwischen 0-14 ppm ($\bar{x}$=5 ppm). Die erste und zweite Gruppe unterschieden sich in der H_2-Abatmung signifikant ($p < 0.0025$). Wurden nun die Lactaseaktivitäten (Grenzwert 25 I.E.) mit den ΔH_2-Werten (Grenzwert 10 ppm) verglichen, so stimmten erniedrigte Lactaseaktivitäten mit erhöhter H_2-Abatmung zu 83 % (10 von 12) und umgekehrt zu 85 % (12 von 14) überein. Ähnlich gute Ergebnisse erbrachten der Vergleich von normaler Lactaseaktivität und geringer H_2-Abatmung mit 80 % (8 von 10) und in der Umkehrung mit 84 % (16 von 19). Damit scheint der Lactose-H_2-Atemtest eine gute Methode zum Nachweis einer Lactose-Malabsorption und Lactose-Intoleranz zu sein.

8. LITERATUR

1) Anderson, M.A., Burke, U.,
Pediatric Gastroenterology
Blackwell Scientific Publications. 1975

2) Barr, R.G., Perman, J.A., Schoeller, D.A., Watkins, J.B.
Breath tests in pediatric gastroenterological disorders: new diagnostic opportunities
Pediatrics, 1978; 62: 393-401

3) Barr, R.G., Watkins, J.B., Perman J.A., Boehme, C.
Mucosal function and breath hydrogen (H_2) excretion: criteria for a normal response
Ped.Res., 1979; 13: 395

4) Barr, R.G., Watkins, J.B., Perman J.A., Boehme C.
Prediction of assayed lactase activity by interval breath hydrogen sampling in children
Ped.Res., 1979; 13:395

5) Barr, R.G., Levine, M.D., Watkins, J.B.
Recurrent abdominal pain of childhood due to lactose intolerance: a prospective study
N.Engl. J. Med., 1979; 300: 1449-1452

6) Barr, R.G.
Developing functional lactase sufficiency in the first five months
Ped.Res., 1981; 15: 525

7) Bayless, T.M., Rosensweig, N.S.
A racial difference in incidence of lactase deficiency: a survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males
JAMA, 1966; 197: 968-972

8) Bayless, T.M., Huang, S.S.
Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school-aged children
Pediatrics, 1971; 47:1029-1032

9) Bayless, T.M., Rothfeld, B., Massa,C., Wise,L., Paige D., Bedine, M.S.
Lactose and milk intolerance: clinical implications
N.Engl.J. Med., 1975; 292: 1156-1159

10) Bayless, T.M., Paige, D.M.:
Consequences of lactose malabsorption: breath hydrogen excretion after milk ingestion
Gastroenterology, 1979; 76: 1097

11) Berg,N.O., Borulf, S., Jakobsson, I., Lindberg, T.
How to approach the child suspected of malabsoprtion
Acta Paed.Scand., 1978; 67: 403-411

12) Bober, H.
Die Praxis der Gaschromatographie
Beckman Instruments GmbH, München, 1964

13) Bond, J.H., Levitt, M.D.
Use of pulmonary hydrogen (H_2) measurements to quantitate carbohydrate absorption
J.Clin.Invest., 1972; 51: 1219-1225

14) Bond, J.H., Levitt, M.D.
Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H_2) measurements
J.Lab.Clin.Med., 1975; 85:546-555

15) Bond, J.H., Levitt,M.D.
Use of breath hydrogen (H_2) in the study of carbohydrate absorption
Dig.Dis., 1977; 22: 379-382

16) Breath Tests in Gastroenterology
Lancet, 1975; July 26: 163-164

17) Bryant, M.P.
Interactions among intestinal microorganisms
Am.J.Clin.Nutr., 1972; 25: 1485-1487

18) Calloway, D.H.
Respiratory hydrogen and methane as affected by consumption of gas-forming foods
Gastroenterology, 1966; 51: 383-389

19) Calloway, D.H., Colasito, D.H.,Mathews, R.D.
Gases produced by human intestinal microflora
Nature, 1966; 212: 1238-1239

20) Calloway, D.H., Murphy, E.L.
The use of expired air to measure intestinal gas formation
Ann.N.Y.Acad.Sci., 1968; 150: 82-95

21) Calloway, D.H.,Murphy, E.L., Bauer, D.
Determination of lactose intolerance by breath analysis
Am.J.Dig.Dis., 1969; 14: 811-815

22) Caskey, D.A., Payne-Bose, D., Welsh, J.D., Gearhart, H.L., Nance, M.K., Morrison, R.D.
Effects of age on lactose malabsorption in Oklahoma native Americans as determined by breath H_2 analysis
Dig.Dis., 1977; 22:113-116

23) Cook, G.C.
Lactase activity in newborn and infant Baganda
Brit.Med.J., 1967; March 4: 527-530

24) Cuatrecasas, P., Lockwood, D.H.,Caldwell, J.R.
Lactase deficiency in the adult
Lancet, 1965; 1: 14-18

25) Dahlqvist, A.
Method for assay of intestinal disaccharidases
Anal.Biochem., 1964; 7: 18-25

26) Desai, H.G.,Chitre, A.V.,Jeejeebhoy, K.N.
Lactose loading
Gastroenterologia, 1967; 108:177-188

27) Donaldson, R.M.
Normal bacterial populations of the intestine and
their relation to intestinal function
N.Engl.J.Med., 1964; 270:938-945

28) Douwes, A.C.,Fernandes, J.,Rietveld, W.
Hydrogen breath test in infants and children: sampling
and storing expired air
Clin.Chim.Acta, 1978; 82: 293-296

29) Douwes, A.C., Fernandes, J., Degenhart, H.J.
Improved accuracy of lactose tolerance test in children,
using expired H_2 measurement
Arch.Dis.Child., 1978; 53:939-942

30) Douwes, A.C., Fernandes, J., Jongbloed, A.A.
Diagnostic value of sucrose tolerance test in children evaluated by breath hydrogen measurement
Acta Paed.Scand., 1980; 69:79-82

31) Douwes, A.C., Oosterkamp, R.F., Fernandes, J., Los, T., Jongbloed, A.A.
Sugar malabsorption in healthy neonates estimated by breath hydrogen
Arch.Dis.Child., 1980; 55: 512-515

32) Durand, P. Lamedica, G.M.
Disaccharide intolerance
Helv.paediat.Acta, 1962; 17:395-410

33) Engel, R.R., Levitt, M.D.
Intestinal trace gas formation in newborns
Am.Ped.Soc. and Soc.Ped.Res.,Program and Abstacts, 1970; April: 266

34) Fernandes, J., Vos, C.E., Douwes, A.C.,Slotema, E., Degenhart, H.J.
Respiratory hydrogen excretion as a parameter for lactose malabsorption in children
Am.J.Clin.Nutr., 1978; 31:597-602

35) Gardiner, A.J., Tarlow, M.H.,Sutherland, I.T., Sammons, H.G.
Collection of breath for hydrogen estimation
Arch.Dis.Child., 1981; 56: 125-127

36) Gardiner, A.J.,Tarlow, M.J., Sutherland, I.T., Sammons, H.G.
Lactose malabsorption during gastroenteritis,assessed by hydrogen breath test
Arch.Dis.Child.,1981; 56:364-367

37) Gardiner, A.J., Tarlow, M.J., Symonds, J.,Hutchison, J.G.P. Sutherland, I.T.
Failure of the hydrogen breath test to detect primary sugar malabsorption
Arch.Dis.Child., 1981; 56:368-372

38) Garza, C., Scrimshaw, N.S.
Relationship of lactose intolerance to milk intolerance in young children
Am.J.Clin.Nutr., 1976; 29:192-196

39) Gearhart, H.L.,Bose,D.P., Smith, C.A.,Morrison, R.D.
Determination of lactose malabsorption by breath analysis with gas chromatography
Anal.Chem., 1976; 48;393-398

40) Gilat, T., Ben Hur, H., Gelman-Malachi, E.,Terdiman, R., Peled, Y.
Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test
Gut, 1978; 19:602-605

41) Grand, R.J.,Watkins, J.B., Torti, F.M.
Development of the human gastrointestinal tract
Gastroenterology, 1976; 70:790-810

42) Gudmand-Høyer, E., Jarnum, S.
Incidence and clinical significance of lactose malabsorptio in ulcerative colitis and Crohn's disease
Gut, 1970; 11: 338-343

43) Haenel, H.
Neuere Auffassungen zur Zusammensetzung, Wirkung und Bedeutung der intestinalen Mikroflora
Internist, 1969; 10: 279-283

44) Harms, K.
Das Malabsorptionssyndrom im Kindesalter
Med.Klin., 1973; 68:163-168

45) Harms, K., Brückmann, Ch., Bertele, R.
The necessity for simultaneous CO_2 determination during the H_2 breath test and the ability of infants to produce H_2 from ß-galactosido-fructose (lactulose)
Ped.Res., 1981; 15:1205

46) Harper, H.A., Löffler, G., Petrides, P.E., Weiss, L.
Physiologische Chemie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975

47) Harrison, M., Walker-Smith, J.A.
Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, disaccharidase activity, and lactose tolerance tests
Gut, 1977; 18:48-52

48) Hepner, G.W.
Breath analysis: gastroenterological applications
Gastroenterology, 1974; 67;1250-1255

49) Hoffmann, K., Mossel, D.A.A., Korus, W., van de Kramer, J.H.
Untersuchungen über die Wirkungsweise der Laktulose (ß-galactosido-Fructose) im Darm
Klin.Wschr., 1964; 42:126-130

50) Hyams, J.S., Stafford, R.J., Grand, R.J., Watkins, J.B.
Correlation of lactose breath hydrogen test, intestinal morphology, and lactase activity in young children
J.Ped., 1980; 97:609-612

51) Isokoski, M., Jussila, J., Sarna, S.
A simple screening method for lactose malabsorption
Gastroenterology, 1972; 62:28-32

52) Isselbacher, K.J., Adams, R.D., Braunwald, E.,
Petersdorf, R.G., Wilson, J.D.
Harrison's Principles of Internal Medicine
McGraw-Hill Book Company, 9th Edition, 1980

53) Kaiser, R.
Chromatographie in der Gasphase
I: Gas-Chromatographie
Bibliographisches Institut, Mannheim, 1960

54) Kirk, E.
The quantity and composition of human colonic flatus
Gastroenterology, 1949; 12:782-794

55) Krasilnikoff, P.A., Gudmand-Høyer, E., Moltke, H.H.
Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children
Acta Paed.Scand., 1975; 64:693-698

56) Levitt, M.D., Ingelfinger, F.J.
Volume, composition and rate of accumulation of human intestinal gas
Gastroenterology, 1968; 54:1296

57) Levitt, M.D., Ingelfinger, F.J.
Hydrogen and methane production in man
Ann.N.Y.Acad.Sci., 1968; 150:75-81

58) Levitt, M.D., French, P., Donaldson, R.M.
Use of hydrogen and methane excretion in the study of the intestinal flora
J.Lab.Clin.Med., 1968; 72:988-989

59) Levitt, M.D.
Production and excretion of hydrogen gas in man
N.Engl.J.Med., 1969; 281:122-127

60) Levitt, M.D., Donaldson, R.M.
Use of respiratory hydrogen (H_2) excretion to detect carbohydrate malabsorption
J.Lab.Clin.Med., 1970; 75:937-945

61) Levitt, M.D., Bond, J.H.
Volume, composition and source of intestinal gas
Gastroenterology, 1970; 59:921-929

62) Levitt, M.D.
Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic
N.Engl.J.Med., 1971; 284:1394-1398

63) Levitt, M.D., Berggren, T., Hastings, J., Bond, J.H.
Hydrogen (H_2) catabolism in the colon of the rat
J.Lab.Clin.Med., 1974; 84:163-167

64) MacLean, W.S., Fink, B.B.
Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance
J.Ped., 1980; 97:383-388

65) Maffei, H.V.L., Metz, G.L., Jenkins, D.J.A.
Hydrogen breath test: adaptation of a simple technique to infants and children
Lancet, 1976; May 22:1110-1111

66) Maffei, H.V.L., Metz, G., Bampoe, V., Shiner, M., Hennan, S., Brook, C.G.D.
Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test, in infants and children with chronic diarrhea
Arch.Dis.Child., 1977; 52:766-771

67) Magandie, M.
Note sur les gaz intestinaux de l'homme sain
Ann.Chim.Phys., 1816; 2:292-296

68) MacGill, D.M., Newcomer, A.D.
Comparison of venous and capillary blood samples in lactose tolerance testing
Gastroenterology, 1967; 53:371-374

69) Metz, G., Jenkins, D.J.A., Peters, T.J., Newman, A., Blendis, L.M.
Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia
Lancet, 1975; I:1155-1157

70) Metz, G., Jenkins, D.J.A., Blendis, L.M.
Lactulose-hydrogen (H_2) breath test in health and disease
Gut, 1976; 17:397

71) Metz, G., Gassull, M.A., Leeds, A.R., Blendis, L.M., Jenkins, D.J.A.
A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydra malabsorption by end-exspiratory sampling

72) Metz, G., Jenkins, D.J.A., Newman, A., Blendis, L.M.
Breath hydrogen in hyposucrasia
Lancet, 1976; I:119-120

73) Metz, G., Blendis, L.M., Jenkins, D.J.A.
H_2 breath test for lactase deficiency
N.Engl.J.Med., 1976; 294:730

74) Metz, G., Gassull, M.A., Drasar, B.S., Jenkins, D.J.A., Blendis, L.M.
Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation
Lancet, 1976; I:668-669

75) Metz, G., Jenkins, D.J.A.
Breath hydrogen during sleep
Lancet, 1977; I:145-146

76) Murphy, E.L., Calloway, D.H.
The effect of antibiotic drugs on the volume and composition of intestinal gas from beans
Dig.Dis., 1972; 17:639-642

77) Newcomer, A.D., McGill, D.B.
Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity
Gastroenterology, 1966; 50:340-346

78) Newcomer, A.D., McGill, D.B.
Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects
Gastrenterology, 1966; 51:481-488

79) Newcomer, A.D., McGill, D.B.
Disaccharidase activity in the small intestine: prevalence of lactase deficiency in 100 healthy subjects
Gastroenterology, 1967; 53:881-888

80) Newcomer, A.D., Thomas, P.J., McGill, D.B., Hofmann, A.F.
Comparison of methods to detect lactase deficiency
Gastroenterology, 1974; 66:754

81) Newcomer, A.D., McGill, D.B., Thomas, P.J., Hofmann, A.F.
Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency
N.Engl.J.Med., 1975; 293:1232-1236

82) Newcomer, A.D., Thomas, P.J., McGill, D.B., Hofmann, A.F.
Lactase deficiency: a common genetic trait of the American Indian
Gastroenterology, 1977; 72:234-237

83) Newman, A.
Progress report: breath-analysis tests in gastroenterology
Gut, 1974; 15:308-323

84) Nielson, J.P.
Trace constituents in breath as related to flatulence
Proceedings of the Fifth Annual Dry Bean Research Conference. Western Regional Research Laboratory, U.S. Dep. of Agriculture, Denver; 1961:49

85) Nose, O., Jida, Y., Kai, H., Harada, T., Ogawa, M., Yabuuchi, H.
Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children
Arch,Dis.Child., 1979; 54:436-440

86) Perman, J.A., Barr, R.G., Watkins, J.B.
Sucrose malabsorption in children: noninvasive diagnosis by interval breath hydrogen determination
J.Ped., 1978; 93:17-22

87) Perman, J.A., Modler, S., Olson, A.C.
Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora
J.Clin.Invest., 1981; 65:643-650

88) Perman, J.A., Modler, S.
Glycoproteins as substrates for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora
Gastroenterology, 1982; 83:388-393

89) Peternel, W.W.
Lactose tolerance in relation to intestinal lactase activity
Gastroenterology, 1965; 48:299-306

90) Sasaki, Y., Iio, M., Kameda, H., Ueda, H., Aoyagi, T., Christopher, N.L., Bayless, T.M., Wagner, H.N.
Measurement of ^{14}C-lactose absorption in the diagnosis of lactase deficiency
J.Lab.Clin.Med., 1970; 76:824-833

91) Smith, H.W., Crabb, W.E.
The faecal bacterial flora of animals and man: its development in the young
J.Path.Bact., 1961; 82:53-66

92) Solomons, N.W., Viteri, F.
Breath hydrogen during sleep
Lancet, 1976; 2:636

93) Solomons, N.W., Viteri, F., Hamilton, L.H.
Application of a simple gas chromatographic technique for measuring breath hydrogen
J.Lab.Clin.Med., 1977; 90:856-862

94) Solomons, N., Vasquez, L., Torun, B., Viteri, F.
A non-invasive methology for mouth-to-colon transit time determination in pre-school children using hydrogen (H_2) breath analysis
Gastroenterology, 1977; 72:1135

95) Solomons, N.W., Viteri, F., Rosenberg, I.
Development of an interval sampling hydrogen (H_2) breath test for carbohydrate malabsorption in children: evidence for a circadian pattern of breath H_2 concentratio
Ped.Res., 1978; 12:816-823

96) Solomons, N.W., Garcia, R., Schneider, R., Viteri, F., van Kaenel, V.A.
H_2 breath tests during diarrhea
Acta Paed.Scand., 1978; 68:171-172

97) Suzuki, K., Eto, T., Suzuki, A., Yanagiya, S., Yoshida, Y.
A study of carbohydrate absorption by exspiratory hydrogen test (EHT)
Jap.J.Gastroenterology, 1980; 77:26

Für die besonders freundliche und anregende Unterstützung
in Rat und Tat möchte ich mich bei Herrn Dr. K. Harms,
Frau Dr. R. Bertele-Harms und Frau R. Gorny herzlich bedanken.

LEBENSLAUF

Ich, Hadmuthe Bergmann, wurde am 22.10.1954 in Pittsburgh, USA, als erstes Kind von Dr. Wilfried Bergmann und seiner Frau Dagmar Bergmann, geb. Niethammer, geboren.
Volksschule und Gymnasium mit Reifeabschluß 1974 absolvierte ich in München, 1967 bis 1970 besuchte ich eine amerikanische Schule bei Chicago, USA. 1974 bis 1981 studierte ich Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand im Januar 81 die amerikanische und im April 81 die deutsche Ärztliche Prüfung.
In der Folgezeit arbeitete ich in der Kinderklinik der Universität München vom 1.4.-30.6.1982, dem Bezirkskrankenhaus Parsberg II vom 1.10.-31.12.82 und in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses Lüneburg vom 1.6.-31.12.83.